

- 1 -



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**“UTILIDAD DEL PÉPTIDO C Y LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA  
EN EL DIAGNÓSTICO Y CONTROL DE TERAPIA DE PACIENTES  
DIABÉTICOS TIPO 2 DEL HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL  
DOCENTE RIOBAMBA”**

**TESIS DE GRADO**

**PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE**

**BIOQUÍMICO FARMACEÚTICO**

**PRESENTADO POR**

**DIANA ELIZABETH CAZCO PÉREZ**

**RIOBAMBA-ECUADOR**

**2012**

### **DEDICATORIA**

*Este proyecto va dirigido a mis padres, el esfuerzo que han realizado para ayudarme es grande, confiaron en mí, me llenaron de enseñanzas para la vida, esto les pertenece, juntos logramos alcanzar esta meta.*

## **AGRADECIMIENTO**

*A Dios por darme la vida, salud, fuerzas para continuar y sus bendiciones durante el camino recorrido.*

*Infinito agradecimiento a mis padres quienes han sido mi apoyo en todo momento, ustedes han sabido guiarme para alcanzar mis metas*

*A mis maestros quienes con sus conocimientos han aportado gran parte en el desarrollo de esta investigación, Dr. Enrique Ortega y Dr. Oswaldito Duque*

*Al Dr. Julián Chiquizala, coordinador del Club de Diabéticos del Hospital Provincial General Docente Riobamba y a sus pacientes, por permitirme realizar este proyecto*

*Ya todas las personas que de una u otra manera colaboraron en el desarrollo de esta investigación*

**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

El Tribunal de Tesis certifica que el trabajo de investigación **“UTILIDAD DEL PÉPTIDO C Y LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN EL DIAGNÓSTICO Y CONTROL DE TERAPIA DE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 DEL HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE RIOBAMBA”**, de responsabilidad de la señorita egresada Diana Elizabeth Cazco Pérez, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación

**NOMBRE**

**FIRMA**

**FECHA**

Dra. Yolanda Díaz  
**DECANA FAC. CIENCIAS**

-----

-----

Dr. Luis Guevara  
**DIRECTOR ESCUELA  
BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

-----

-----

Dr. Enrique Ortega  
**DIRECTOR DE TESIS**

-----

-----

Dr. Oswaldo Duque  
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL**

-----

-----

Tglo. Carlos Rodríguez  
**DIRECTOR CENTRO  
DE DOCUMENTACIÓN**

-----

-----

**NOTA DE TESIS DE GRADO**

-----

Yo, Diana Elizabeth Cazco Pérez, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta tesis, y el patrimonio intelectual de la tesis de grado pertenecen a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

---

**DIANA ELIZABETH CAZCO PÉREZ**

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

<b>acetil-CoA</b>	Acetil coenzima A
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ADO</b>	Antidiabético Oral
<b>ADOs</b>	Antidiabéticos Orales
<b>ADP</b>	Adenosín difosfato
<b>AINEs</b>	Antiinflamatorios no Esteroidales
<b>anti H2</b>	Antihistamínicos
<b>ARNm</b>	Ácido Ribonucleico mensajero
<b>ATP</b>	Adenosín trifosfato
<b>AVC</b>	Accidente vascular cerebral
<b>CAD</b>	Cetoacidosis diabética
<b>cm</b>	Centímetros
<b>Cmax</b>	Concentración máxima
<b>CTEV</b>	Cambios Terapéuticos de Estilo de Vida
<b>d</b>	Día
<b>DCCT</b>	Diabetes Control and Complications Trial
<b>dL</b>	Decilitros
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DM1</b>	Diabetes mellitus tipo 1
<b>DM2</b>	Diabetes mellitus tipo 2
<b>HHNC</b>	Estado Hiperosmolar Hiperglucémico no Cetósico
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>g</b>	Gramos
<b>G-6-PDH</b>	Glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa
<b>GLU</b>	Glucosa
<b>h</b>	Horas
<b>HK</b>	Hexocinasa
<b>HPLC</b>	Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia
<b>I</b>	Insulina
<b>IECAs</b>	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
<b>IMAOs</b>	Inhibidores de la monoaminoxidasa
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>IR</b>	Insuficiencia renal
<b>Kcal</b>	Kilocalorías
<b>Kg</b>	Kilogramos
<b>L</b>	Litros
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glicosilada
<b>LADA</b>	Diabetes Autoinmune Latente del Adulto
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>m<sup>2</sup></b>	Metros cuadrados
<b>mg</b>	Miligramos
<b>min</b>	Minutos
<b>mL</b>	Mililitros
<b>NAD</b>	Nicotinamida adenina dinucleótido
<b>NADH</b>	Nicotinamida adenina dinucleótido reducido
<b>NADP</b>	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
<b>NADPH</b>	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido
<b>ng</b>	Nanogramos
<b>nm</b>	Nanometros
<b>nmol</b>	Nanomol
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud

<b>pH</b>	Potencial de Hidrógeno
<b>pmol</b>	Picomol
<b>U</b>	Unidades
<b>UI</b>	Unidades internacionales
<b>UKPDS</b>	United Kingdom Prospective Diabetes Study
<b>VCT</b>	Valor Calórico Total

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS .....	11
ÍNDICE DE CUADROS .....	12
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	13
ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS .....	14
ÍNDICE DE ANEXOS .....	15
RESUMEN .....	16
INTRODUCCIÓN .....	18
ANTECEDENTES .....	19
JUSTIFICACIÓN .....	21
OBJETIVOS .....	23
Objetivo general .....	23
Objetivos específicos.....	23
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>24</b>
1. MARCO TEÓRICO .....	24
1.1ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL PÁNCREAS.....	24
1.2 BIOQUÍMICA DE LA GLUCOSA E INSULINA .....	28
1.2.1 Glucosa .....	28
1.2.1.1 Rutas Metabólicas.....	31
1.2.1.1.1 Glucólisis .....	31
1.2.1.1.2 Gluconeogénesis .....	32
1.2.2 Insulina .....	32
1.2.2.1 Síntesis, estimulación y regulación de la secreción.....	32
1.2.2.2 Metabolismo .....	34
1.2.2.3 Receptores .....	35
1.2.2.4 Trastornos de la secreción de insulina.....	36
1.3 DIABETES MELLITUS .....	37
1.3.1 Definición.....	37
1.3.2 Tipos.....	38
1.3.3 Signos y síntomas .....	41
1.3.4 Causas .....	42



1.3.5 Consecuencias y complicaciones .....	44
1.3.6 Diagnóstico.....	49
1.3.7 Tratamiento .....	50
1.3.7.1 Dieta. ....	51
1.3.7.1.1 Proporción de los nutrientes .....	54
1.3.7.1.2 Modificaciones en presencia de comorbilidades .....	56
1.3.7.2 Ejercicio.....	57
1.3.7.3 Educación.....	59
1.3.7.4 Antidiabéticos orales .....	61
1.3.7.4.1 Clasificación .....	61
1.3.7.4.2 Selección.....	70
1.3.7.4.3 Dosificación .....	72
1.3.7.5 Insulina .....	73
1.3.7.5.1 Mecanismo de acción .....	75
1.3.7.5.2 Farmacocinética .....	75
1.3.7.5.3 Tipos.....	76
1.3.7.5.4 Vías de administración .....	77
1.3.7.5.5 Acción.....	78
1.3.7.5.6 Indicaciones .....	79
1.3.7.5.7 Pautas .....	80
1.3.7.5.8 Estrategias para la insulinización y ajuste del tratamiento .....	82
1.3.7.5.9 Puntos de inyección .....	87
1.3.7.5.10 Mecanismos de administración.....	87
1.3.7.5.11 Factores que afectan al inicio y a la duración.....	88
1.3.8 Control clínico y metabólico .....	89
1.3.9 Métodos para evaluar el control de la glucemia .....	90
1.3.10 Prevención .....	91
1.4 ENSAYOS DE LABORATORIO.....	93
1.4.1 Glucosa en sangre .....	93
1.4.1.1 Métodos para determinar glicemia.....	94
1.4.2 Hemoglobina glicosilada .....	95
1.4.2.1 Métodos de determinación de HbA1c.....	99
1.4.3 Péptido C.....	99
1.4.3.1 Valores de referencia .....	100

<b>CAPÍTULO 2</b>	102
2. PARTE EXPERIMENTAL	102
LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN	102
2.1 MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS	102
2.1.1 MATERIAL BIOLÓGICO	102
2.1.2 MATERIALES DE LABORATORIO	102
2.1.3 Equipos	103
2.1.4 Reactivos	103
2.2 METODOLOGÍA	103
2.2.1 MÉTODOS	103
2.2.1.1 DETERMINACIÓN DE GLUCOSA	103
2.2.1.2 DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA	105
2.2.1.3 DETERMINACIÓN DE PÉPTIDO C	107
2.2.2 TÉCNICAS	109
2.2.2.1 INFORMACIÓN A PACIENTES	109
2.2.2.2 TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE MEDIANTE VENOPUNCIÓN	109
2.2.2.3 PREPARACIÓN DE MUESTRAS	111
2.2.2.4 Análisis de muestras	111
2.3 DISEÑO ESPERIMENTAL	111
<b>CAPÍTULO 3</b>	114
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	114
<b>CAPÍTULO 4</b>	119
4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	119
<b>CAPÍTULO 5</b>	122
5. BIBLIOGRAFÍA	122
5.1 Bibliografía Libros	122
5.2 Bibliografía Internet	124
<b>CAPÍTULO 6</b>	128
6. ANEXOS	128
6.1 Técnica de Glucosa	129
6.2 Técnica de Hemoglobina glicosilada	133
6.3 Técnica de Péptido C	138
6.4 Fotografías	140

**ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura N°1</b> Páncreas .....	24
<b>Figura N°2</b> Función endocrina del páncreas .....	27
<b>Figura N°3</b> Estructura química de la glucosa .....	28
<b>Figura N°4</b> Estructura química de la insulina .....	73

## ÍNDICE DE CUADROS

<b>Cuadro N°1</b> Principales características diferenciales entre DM1 y DM2 .....	40
<b>Cuadro N°2</b> Correlación de HbA1c con niveles de glicemia .....	98
<b>Cuadro N°3</b> Porcentajes de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba, insulín dependientes y no insulín dependientes, según péptido C. Julio 2011.....	114
<b>Cuadro N°4</b> Porcentajes de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba que reciben tratamiento farmacológico correcto e incorrecto. Julio 2011.....	115
<b>Cuadro N°5</b> Porcentajes de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba controlados y no controlados según hemoglobina glicosilada. Julio 2011.....	116
<b>Cuadro N°6</b> Comparación de valores de glucosa y hemoglobina glicosilada de muestras de sangre de pacientes diabéticos tipo 2 insulín dependientes del Hospital Provincial General Docente Riobamba, antes y después de la intervención terapéutica .....	117
<b>Cuadro N°7</b> Prueba t para medias de dos muestras emparejadas, para hemoglobina glicosilada .....	118
<b>Cuadro N°8</b> Valores de glucosa, hemoglobina glicosilada y péptido C, de muestras de sangre de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba. Julio 2011.....	128
<b>Cuadro N°9</b> Valores de glucosa y hemoglobina glicosilada de muestras de sangre de pacientes diabéticos tipo 2 insulín dependientes del Hospital Provincial General Docente Riobamba. Octubre 2011 .....	129
<b>Cuadro N°10</b> Contenido de los pocillos del reactivo de glucosa .....	129
<b>Cuadro N°11</b> Sustancias que no causan interferencias en la determinación de glucosa .....	132
<b>Cuadro N°12</b> Contenido de los pocillos del reactivo de hemoglobina glicosilada .....	133
<b>Cuadro N°13</b> Calibradores de HbA1c .....	133
<b>Cuadro N°14</b> Sustancias que no causan interferencia en la determinación de HbA1c.....	137

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico N°1</b> Porcentajes de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba, insulín dependientes y no insulín dependientes, según péptido C. Julio 2011.....	114
<b>Gráfico N°2</b> Porcentajes de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba que reciben tratamiento farmacológico correcto e incorrecto. Julio 2011.....	115
<b>Gráfico N°3</b> Porcentajes de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba controlados y no controlados según hemoglobina glicosilada. Julio 2011.....	116

## ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

<b>Fotografía N°1</b> Pacientes Diabéticos del Hospital Provincial General Docente Riobamba ..	140
<b>Fotografía N°2</b> Pacientes Diabéticos del Hospital Provincial General Docente Riobamba en gimnasia .....	141
<b>Fotografía N°3</b> Obtención de muestras de sangre .....	141
<b>Fotografía N°4</b> Analizador por espectrofotometría (SIEMENS, Dimension RxL) .....	142
<b>Fotografía N°5</b> Analizador por Inmunoquimioluminiscencia (DCP, IMMULITE 2000) .....	142
<b>Fotografía N°6</b> Centrifuga .....	143
<b>Fotografía N°7</b> Centrifugación de muestras de sangre .....	143

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Cuadro N°8</b> Valores de glucosa, hemoglobina glicosilada y péptido C, de muestras de sangre de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba. Julio 2011.....	128
<b>Cuadro N°9</b> Valores de glucosa y hemoglobina glicosilada de muestras de sangre de pacientes diabéticos tipo 2 insulín dependientes del Hospital Provincial General Docente Riobamba. Octubre 2011 .....	129
Técnica de Glucosa.....	129
<b>Cuadro N°10</b> Contenido de los pocillos del reactivo de glucosa .....	129
<b>Cuadro N°11</b> Sustancias que no causan interferencias en la determinación de glucosa .....	132
Técnica de Hemoglobina glicosilada.....	133
<b>Cuadro N°12</b> Contenido de los pocillos del reactivo de hemoglobina glicosilada .....	133
<b>Cuadro N°13</b> Calibradores de HbA1c .....	133
<b>Cuadro N°14</b> Sustancias que no causan interferencia en la determinación de HbA1c .....	137
Técnica de Péptido C .....	138
Fotografías.. ..	140

## RESUMEN

El análisis de péptido C es una prueba que influye en la decisión del tratamiento insulínico en diabéticos tipo 2 y la medición de hemoglobina glicosilada se determina para controlar el tratamiento del diabético. En esta investigación se midieron estos parámetros en 31 pacientes diabéticos del Hospital Provincial General Docente Riobamba, durante el período junio a octubre 2011. La población en estudio fueron los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, varones y mujeres de 35 a 78 años de edad, que se administran antidiabéticos orales y/o insulina, cumpliendo un ayuno de 8 a 12 horas. A los a pacientes se les realizó una entrevista clínica que recogió los datos siguientes: edad, sexo, tratamiento recibido.

Posteriormente se obtuvieron muestras de sangre mediante punción venosa, en 2 tubos, uno sin anticoagulante para el análisis de péptido C y el otro con anticoagulante EDTA K3 para análisis de hemoglobina glicosilada. Estas determinaciones fueron realizadas en equipos automatizados, con el uso de reactivos apropiados, la hemoglobina glicosilada se determinó mediante método espectrofotométrico y péptido C mediante inmunoquimioluminiscencia y los resultados obtenidos fueron analizados mediante la prueba t de student.

Los resultados muestran que el 19% de los pacientes diabéticos tipo 2 son insulín dependientes y 81% no lo son, el 13% de estos pacientes no llevan un control del tratamiento adecuado y el 87% si llevan un control, el 32% reciben tratamiento farmacológico incorrecto y 68% reciben tratamiento correcto.

Los pacientes diabéticos tipo 2 reciben tratamiento farmacológico incorrecto debido a que no se realiza el análisis de péptido C previamente; los pacientes no están controlados debido a que el tratamiento necesita modificaciones.

Se efectuar con cierta frecuencia el análisis de péptido C, para que el médico, inicie o modifique la conducta terapéutica según el resultado. En el Hospital Provincial General Docente Riobamba se debe implementar el análisis de péptido C para con esto mejorar el estado de salud y por ende la calidad de vida de los pacientes.



## **ABSTRACT**

The peptide C analysis is a test influencing on the decision of the insulin treatment in type 2 diabetics and the measurement of glycosilated hemoglobin is determined to control the diabetic treatment. In this investigation these parameters were measured in 31 diabetic patients from the Hospital Provincial General Docente Riobamba over the June-October 2011 period. The study population consisted of patients with type 2 diabetes mellitus diagnosis in males and females from 35 to 78 years old, who administer themselves oral anti-diabetics and/or insulin, accomplishing an 8-hour fast. The patients were interviewed clinically which collected the following data: age, sex and received treatment.

Later, blood samples were taken through vein puncture, in test tubes, one without anti-clotting for the peptide C analysis and the other one with anti-clotting EDTA K3 for the glycosilated hemoglobin analysis. These determinations were carried out in automated equipment with the use of appropriate reagents; the peptide C was determined through the immunichemiluminiscence method and the glycosilated hemoglobin through the spectrophotometric and the obtained results were analyzed through the student test t.

The results show that 19% type 2 diabetics patients are insulin-dependent are 81% are not; 13% of these patients do not have an adequate treatment control and 87% do have one; 32% receive incorrect pharmacological treatment and 68% receive a correct treatment.

The type 2 diabetic patients receive an incorrect pharmacological treatment because the peptide C analysis is not carried out previously; patients are not controlled because the treatment needs modifications.

The glycosilated hemoglobin analysis must be carried out with certain frequency so that the physician starts and modifies the therapeutic behavior according to the result. At the Hospital Provincial General Docente Riobamba the peptide C analysis must be implemented so as to improve the health status and there by the patient life quality.

## INTRODUCCIÓN

Esta investigación permite conocer la utilidad del péptido C y hemoglobina glicosilada en el diagnóstico y control de terapia de pacientes diabéticos tipo 2, con esto lo que se logrará es que el péptido C sea implementado como un ensayo clínico que permitirá al médico conocer el momento adecuado para empezar el tratamiento insulínico en estos pacientes así como también la hemoglobina glicosilada como una determinación para evaluar el control del tratamiento que se debe realizar con cierta frecuencia para tomar ciertas medidas sobre los pacientes, estas determinaciones permitirán al médico tomar decisiones acerca de la terapia más apropiada y coadyuvar en el manejo de la diabetes.

Para ello se toma muestras de sangre de los pacientes diabéticos del Hospital Provincial General Docente Riobamba y se determina los valores de glicemia basal, hemoglobina glicosilada y péptido C; se determina el porcentaje de pacientes insulino dependientes y no insulino dependientes, además se establece el porcentaje de pacientes que no llevan un control del tratamiento adecuado, el porcentaje de pacientes que llevan un control del tratamiento adecuado, el porcentaje de pacientes que reciben tratamiento farmacológico correcto e incorrecto.

Los datos de glucosa y hemoglobina glicosilada en su mayoría no se encuentran dentro de los valores de referencia, lo que indica que los pacientes no presentan un buen control y en el péptido C se tiene que algunos pacientes presentan su valor bajo, por lo que el tratamiento que deben recibir es insulina, a pesar de recibir el tratamiento correcto no tienen un buen control, es por ello que se ha efectuado una intervención terapéutica para mejorar su estado de salud y luego de 3 meses se realiza un control mediante análisis de glucosa y hemoglobina glicosilada en los que se observa disminución notable en sus valores.

## ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico que se manifiesta por niveles de glucosa en sangre por encima de los límites normales. Si no se trata adecuadamente, estos niveles alcanzan valores excesivamente altos, dando lugar a las complicaciones agudas o crónicas de la diabetes.

La glucosa es un azúcar que proviene de los alimentos que ingerimos, circula por la sangre y es utilizada por el organismo para obtener la energía necesaria para desarrollar cualquier tipo de trabajo. La causa de la diabetes es una anomalía en la producción o el funcionamiento de la insulina. La insulina es una hormona que fabrica el páncreas, cuya misión es facilitar el paso de los azúcares de la sangre a las células. (45)

La OMS estima que en el mundo hay más de 346 millones de personas con diabetes. Se calcula que en 2004 fallecieron 3,4 millones de personas como consecuencias del exceso de azúcar en la sangre. Se prevé que las muertes por diabetes se multipliquen por dos entre 2005 y 2030. El Día Mundial de la Diabetes se conmemora el 14 de noviembre. (51)

La DM1, corresponde al 5% de todos los casos de diabetes, la causa es la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas y es más frecuente en niños o adolescentes. La DM2, representa el 90% de los casos mundiales, producida cuando hay resistencia a la insulina y déficit en su secreción por parte del páncreas y aparece en la edad adulta. El 27% de las personas con DM2 requiere insulinoterapia. (32) (39) (51)

Con el tiempo, la diabetes puede dañar el corazón, vasos sanguíneos, ojos, riñones y nervios. La diabetes aumenta el riesgo de cardiopatía y accidente vascular cerebral (AVC). Un 50% de los pacientes diabéticos mueren de enfermedad cardiovascular (principalmente cardiopatía y AVC). La neuropatía de los pies combinada con la reducción del flujo sanguíneo incrementan el riesgo de úlceras de los pies y en última instancia, amputación. La retinopatía diabética es una causa

importante de ceguera y es la consecuencia del daño de los pequeños vasos sanguíneos de la retina que se va acumulando a lo largo del tiempo. Al cabo de 15 años con diabetes, aproximadamente un 2% de los pacientes se quedan ciegos y un 10% sufren un deterioro grave de la visión. La diabetes se encuentra entre las principales causas de IR. Un 10 a 20% de los pacientes con diabetes mueren por esta causa. (51)

En Ecuador hay aproximadamente 700.000 personas con diabetes, que equivalen al 5% de la población y según las estadísticas del INEC 2009, es la primera causa de muerte. El número de diabéticos tipo 1 es de 0.7 por mil habitantes, menor al 2 por mil, en cambio la prevalencia de diabéticos tipo 2 se acerca al 6 por ciento. (21) (41) (46)

En tal contexto, la diabetes mellitus es una de las enfermedades más comunes de nuestros tiempos que está creciendo en la población y se ha convertido prácticamente en una epidemia en el mundo entero. Las complicaciones posteriores de la enfermedad son una causa importante de morbilidad y mortalidad. (52)

No existe una cura para la diabetes. Por lo tanto, el método de cuidar la salud para personas afectadas por este desorden, es controlarlo: mantener los niveles de glucosa en la sangre lo más cercanos posibles a los normales. Un buen control puede ayudar enormemente a la prevención de complicaciones de la diabetes relacionadas al corazón, ojos, riñones y nervios. (38)

La gente que sufre de diabetes, a diferencia de aquellos con otros problemas médicos, no puede simplemente tomarse unas pastillas o insulina por la mañana, y olvidarse de su condición el resto del día. Cualquier diferencia en la dieta, el ejercicio, el nivel de estrés, u otros factores puede afectar el nivel de azúcar en la sangre. Por lo tanto, cuanto mejor conozcan los pacientes los efectos de estos factores, mejor será el control que puedan ganar sobre su condición. (36)

## JUSTIFICACIÓN

Debido a que la diabetes mellitus es una enfermedad muy común que afecta a la población, que no tiene cura y causa diversas complicaciones, surge la preocupación de realizar controles frecuentes a los pacientes del estado de la enfermedad, para tratar de sostenerla y de esta manera llevar una mejor forma de vida.

Con este fin se realizan controles mensuales de los niveles de glicemia en los pacientes, pero las personas con diabetes necesitan hacerse revisar el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) porque es una medida de la glucosa sanguínea promedio durante los 2 a 3 meses anteriores, esto es sumamente útil debido a que los pacientes mejoran su dieta en los días previos al control de la glicemia, falseando los resultados. (53)

Esta es una forma muy útil de determinar qué tan bien está funcionando el tratamiento, es la única manera de conocer si el paciente diabético lleva un control metabólico bueno o malo. Dos importantes estudios realizados en pacientes con diabetes: el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), realizado en EE.UU. durante 10 años con personas con diabetes tipo 1 y el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) llevado a cabo en pacientes con diabetes tipo 2, seguidos durante más de 10 años; llegan a la conclusión que lograr mantener un estricto control de la glucemia con varias alternativas medicamentosas, fijando como meta mantener un nivel de HbA1c en promedio 7% reduce significativamente la posibilidad de desarrollar complicaciones crónicas de la diabetes, tales como las afecciones en los ojos, riñones y en los nervios. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda la medición de la HbA1c al menos dos veces en el año y como preferencia 4 veces, o sea en forma trimestral. (38) (43)

El péptido C se mide para establecer la diferencia entre la insulina producida por el cuerpo y la insulina inyectada en el organismo. Cuando el páncreas produce insulina, comienza como una

molécula grande que se divide en dos partes: insulina y péptido C. El nivel de péptido C se puede medir en un paciente con DM2 para observar si el cuerpo aún está produciendo algo de insulina. Asimismo, se puede medir en casos de hipoglucemia para ver si el cuerpo de la persona está produciendo demasiada insulina y junto a los niveles de glucosa e insulina puede ayudar al diagnóstico de sus diferentes causas. (34) (55)

El péptido C se puede usar para ayudar a establecer cuánta insulina produce todavía el páncreas del paciente y si esta insulina se usa de forma efectiva. La insulina que el cuerpo produce, se reflejará en los niveles de péptido C. Por lo tanto, la prueba de péptido C puede usarse para monitorizar la actividad y capacidad de las células  $\beta$  a lo largo del tiempo y ayudar a su médico a establecer cuando debe empezar el tratamiento con insulina. (55)

A más de conocer cómo está el estado de enfermedad del paciente diabético mediante los resultados de hemoglobina glicosilada y péptido C, estos permitirán al médico tomar decisiones acerca de la terapia más apropiada y coadyuvar en el manejo de la diabetes en los pacientes.

Los beneficiarios del conocimiento generado serían los pacientes diabéticos del Hospital Provincial General Docente Riobamba en primera instancia, pero no estaría circunscrito a ellos exclusivamente, ya que esto puede ser extrapolado a otras instituciones del Sector Salud. Además los indicadores que aquí se obtengan, podrían ser de materia prima de programas de esta enfermedad, lo que es de sumo interés para la Salud Pública. Cabe recalcar que un mejor control de esta enfermedad se podría traducir en una disminución de la incidencia de las complicaciones de las comorbilidades involucradas y por tanto esto podría reflejarse en una posible reducción indirecta de gastos que esto genera.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Conocer la utilidad del péptido C y la hemoglobina glicosilada en el diagnóstico y control de terapia de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba

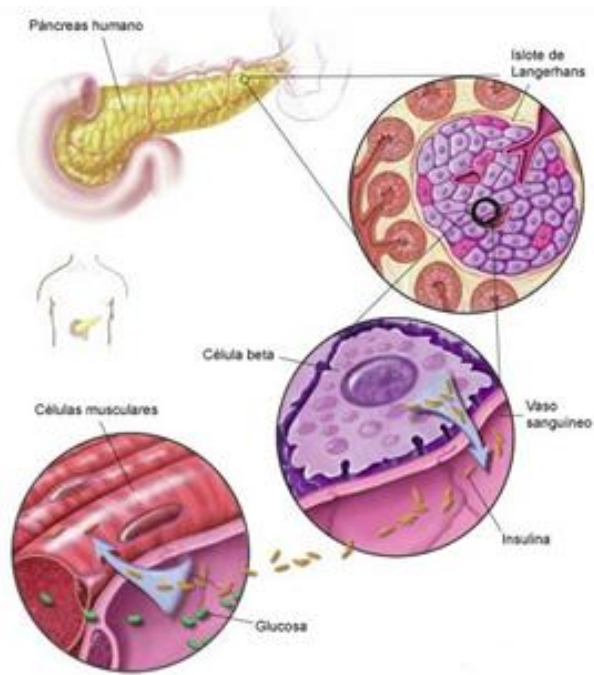
### **Objetivos específicos**

- Determinar los valores de glicemia basal, hemoglobina glicosilada y péptido C en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
- Especificar el porcentaje de pacientes insulino dependientes en pacientes diabéticos tipo 2, mediante medición de péptido C
- Definir el porcentaje de pacientes diabéticos tipo 2 que reciben tratamiento farmacológico correcto e incorrecto, mediante medición de péptido C
- Establecer el porcentaje de pacientes diabéticos tipo 2 que no llevan un control del tratamiento adecuado y el porcentaje de pacientes diabéticos tipo 2 que llevan un control del tratamiento adecuado, mediante medición de hemoglobina glicosilada
- Controlar a los pacientes diabéticos tipo 2 insulino dependientes que reciben tratamiento específico después de tres meses, mediante medición de hemoglobina glicosilada
- Demostrar que el péptido C es una prueba que permite la decisión del tratamiento insulínico en diabéticos tipo 2

## CAPÍTULO 1

### 1. MARCO TEÓRICO

#### 1.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL PÁNCREAS



**Figura N°1** Páncreas

El páncreas es un órgano profundo y exclusivamente retroperitoneal, de color blanco rosáceo y de consistencia firme, mide de 15 a 20 cm de longitud, es aplanado de delante hacia atrás y pesa unos 80 g. Se localiza por detrás de la parte abdominal, anterior a los cuerpos vertebrales, la aorta y la vena cava inferior, situado entre el duodeno y el bazo. (25) (27)



Se distingue en cuatro partes:

- Cabeza: a la derecha de la línea medial. Es la parte más gruesa y más grande del páncreas. Forma parte del cuadro duodenal que está atravesada por el conducto colédoco que penetra a media altura de su cara posterior.
- Cuello o istmo: segmento intermedio entre la cabeza y cuerpo. Está en contacto con el bulbo duodenal por delante y por arriba, los vasos mesentéricos superiores lo cruzan por abajo y por detrás.
- Cuerpo: se extiende transversalmente hacia el surco paravertebral izquierdo y retrogástrico. Cubre por detrás los plexos nerviosos cólico y solar, la suprarrenal y el riñón izquierdo. Por detrás y por arriba está bordeado por la arteria esplénica que es muy sinuosa.
- Cola: ligeramente móvil, constituida por el extremo izquierdo del páncreas. Se localiza en la región del hilio del bazo.

El páncreas está constituido por lóbulos que se encuentran dispersados en racimos alrededor de los conductos excretores y contienen tejido exocrino (los acinos) y tejido endocrino (islotes de Langerhans). Posee como promedio aproximadamente un millón de islotes, cada uno de los cuales está rodeado por una capa de tejido conjuntivo que lo separa anatómicamente del tejido acinar circundante. Posee cuatro tipos diferentes de células cada uno de los cuales está asociado con la secreción de una hormona peptídica:

- Células alfa, las cuales secretan la hormona glucagón, que aumenta la concentración de azúcar en la sangre.
- Células beta, las cuales secretan la hormona insulina que disminuye la concentración de azúcar en la sangre.

- Células delta, las cuales secretan la hormona inhibidora del crecimiento somatostatina, esta hormona inhibe la secreción de la insulina y el glucagón.
- Células PP o células F, que producen el polipéptido pancreático, cuya importancia funcional todavía se desconoce. (12) (25)

El páncreas es una glándula mixta:

- Su secreción externa, el jugo pancreático, es vertida en el duodeno por los conductos pancreático y pancreático accesorio.
- Su secreción interna (insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático), se vierte en la sangre. Estas hormonas tienen una acción esencial en la regulación del metabolismo. (16)

El páncreas tiene dos funciones, una endocrina y otra exocrina:

La función endocrina es la encargada de producir y segregar insulina y glucagón a partir de los islotes de Langerhans. En estos, las células  $\alpha$  producen glucagón, es una hormona hiperglucemiante; las células  $\beta$  producen insulina, es una hormona hipoglucemiante, su misión es facilitar que la glucosa que circula en la sangre penetre en las células y sea aprovechada como energía. La glucosa se puede considerar como la "gasolina" que hace funcionar al "motor" de nuestro cuerpo. Las células  $\beta$  miden los niveles de azúcar constantemente y entregan la cantidad exacta de insulina para que la glucosa pueda entrar a las células, manteniendo así el azúcar en el rango normal de 70 a 110 mg. El exceso de glucosa es guardado en músculo o en el hígado como glucógeno. Entre comidas, cuando el azúcar en sangre está bajo y las células necesitan combustible, el glucógeno del hígado es convertido en glucosa; y las células delta producen somatostatina (que previene la liberación de las otras dos hormonas). (33)



**Figura Nº2** Función endocrina del páncreas

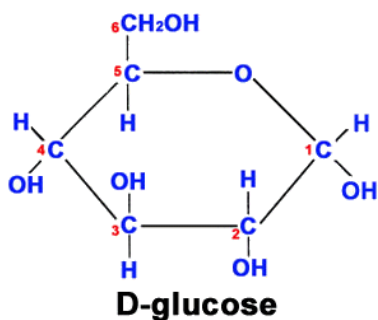
La función exocrina consiste en la producción del Jugo pancreático que se vuelca a la segunda porción del duodeno a través de dos conductos excretores: uno principal llamado Conducto de Varg y otro accesorio llamado Conducto de Maihem. Además regula el metabolismo de las grasas. (33)

Se segrega diariamente por término medio 1,5 L de jugo pancreático que presenta la misma presión osmótica que el plasma sanguíneo. El jugo pancreático segregado durante la ingestión de alimento tiene un pH de 8-8,4 y está formado por agua, bicarbonato, y numerosas enzimas digestivas, como la Tripsina y Quimotripsina (digieren proteínas), Amilasa (digiere polisacáridos), Lipasa (digiere triglicéridos o lípidos), Ribonucleasa (digiere ARN) y Desoxirribonucleasa (digiere ADN). Las enzimas secretadas por el tejido exocrino del páncreas ayudan a la degradación de carbohidratos, grasas, proteínas y ácidos en el duodeno. Estas enzimas son transportadas por el conducto pancreático hacia el conducto biliar en forma inactiva.

Cuando entran en el duodeno, se vuelven activas. El tejido exocrino también secreta un bicarbonato para neutralizar el ácido del estómago en el duodeno. (31) (33)

## 1.2 BIOQUÍMICA DE LA GLUCOSA E INSULINA

### 1.2.1 Glucosa



**Figura N°3** Estructura química de la glucosa

La glucosa (denominada frecuentemente dextrosa por ser dextrógira) es el monosacárido más importante. Es la principal fuente de energía para todos los organismos vivos. Forma parte de un 0,08-0,1% del contenido sanguíneo de todos los mamíferos normales. (17)

Los carbohidratos se encuentran ampliamente distribuidos en vegetales y animales, realizan importantes funciones estructurales y metabólicas. La glucosa se sintetiza a partir de dióxido de carbono y agua por medio de la fotosíntesis en los vegetales y se almacena en forma de almidón o bien se utiliza para sintetizar celulosa de la estructura vegetal. Los animales sintetizan carbohidratos a partir de los aminoácidos, pero la mayor parte de los carbohidratos animales deriva en última instancia de los vegetales. Es el precursor de la síntesis de todos los demás carbohidratos en el cuerpo, incluidos el glucógeno para almacenamiento, la ribosa y desoxirribosa en los ácidos nucleicos y la galactosa en la lactosa de la leche, los glucolípidos y en combinación

con las proteínas en las glucoproteínas y los proteoglucanos. Las enfermedades que se relacionan con el metabolismo de los carbohidratos incluyen: diabetes mellitus, galactosemia, enfermedades del almacenamiento del glucógeno e intolerancia a la lactosa. (22)

Más del 99% de los glúcidos ingeridos en la dieta son digeridos y absorbidos fundamentalmente en el intestino delgado, cuyas células contienen enzimas y proteínas transportadoras que permiten efectuar dichas funciones. Los monosacáridos una vez que han pasado a la circulación portal, son captados mayoritariamente por el hígado y allí se almacena en forma de glucógeno; después de un período de ayuno, el hígado puede liberar glucosa a la sangre, porque al contrario de los otros órganos posee glucosa-6-fosfatasa. La glucosa atraviesa con facilidad la membrana del hepatocito. De esta manera el hígado es responsable del mantenimiento de un nivel constante de glucosa en sangre, esto se logra por captar glucosa en exceso y convirtiéndola a glucógeno (glucogénesis) o en ácidos grasos (lipogénesis); a partir de glucógeno (glucogenólisis) y junto con el riñón, convierte metabolitos de no carbohidratos como el lactato, glicerol y aminoácidos a glucosa (gluconeogénesis). El mantenimiento de una concentración adecuada de la glucosa sanguínea es vital para aquellos tejidos en los cuales es el combustible principal (el cerebro) o el único (eritrocitos). (11) (18) (22)

En la mayor parte de los mamíferos, la concentración de glucosa se conserva entre 4,5 y 5,5 mmol/L en el estado de posabsorción. Después de ingerir carbohidratos, podría aumentar entre 6,5 a 7,2 mmol/L y bajar a 3,3 a 3,9 mmol/L en el ayuno. La disminución repentina de glucosa sanguínea causa convulsiones por la dependencia del cerebro al suministro de glucosa. (22)

En la conservación de concentraciones estables de glucosa en la sangre también intervienen los tejidos extrahepáticos y varias hormonas. Las células de tejidos extrahepáticos son relativamente impermeables a la glucosa y la insulina regula los transportadores de glucosa. La hormona insulina desempeña una función muy importante en la regulación de la glucosa sanguínea. (22)

Las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans en el páncreas, producen insulina en respuesta a la hiperglucemia. Por tanto, si se incrementa la glucosa en la sangre, aumenta el flujo metabólico a través de la glucólisis, el ciclo del ácido cítrico y la generación de ATP. El aumento del ATP inhibe los canales de  $K^+$  sensibles al ATP, lo que causa despolarización de la membrana de las células  $\beta$ , la cual incrementa la incorporación de  $Ca^{2+}$  por medio de los canales de  $Ca^{2+}$  sensibles al voltaje, que estimulan la exocitosis de insulina. Hay otras sustancias que estimulan la liberación de insulina desde el páncreas, como aminoácidos, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos, glucagón, secretina y los fármacos de sulfonilurea, tolbutamina y glibúrido que son utilizados para estimular la secreción de insulina en la diabetes mellitus tipo 2, cuya acción es inhibir los canales de  $K^+$  sensibles al ATP. La adrenalina y noradrenalina inhiben la liberación de insulina. (22)

La glucosa entra a las células mediante transporte activo o difusión facilitada y es atrapada en su interior a través de su fosforilación irreversible por ATP. La reacción es catalizada por hexocinasa, no pudiendo la glucosa 6-fosfato resultante atravesar la membrana plasmática. Sus principales usos son el consumo directo como combustible y su conversión a glucógeno o almidón para almacenamiento. (19)

En tejidos distintos al hígado y a las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos, el transporte hacia la célula, regulado por la insulina, controla la disponibilidad de la glucosa para la glucólisis, las células del hígado también contienen una isoenzima de la hexocinasa, la glucocinasa y su función es extraer glucosa de la sangre después de consumir alimentos, siempre que la glucosa 6-fosfato exceda las cantidades necesarias para la glucólisis, que se utiliza para la síntesis de glucógeno y de la lipogénesis. (22)

La glucosa se metaboliza en piruvato por la vía de glucólisis. Los tejidos aeróbicos metabolizan piruvato a acetil-CoA, que puede entrar en el ciclo del ácido cítrico para oxidación completa a  $CO_2$  y  $H_2O$ , se une a la formación de ATP en el proceso de fosforilación oxidativa. La glucólisis puede ser también aerobia, y el producto final es lactato. (22)

### **1.2.1.1 Rutas Metabólicas**

#### **1.2.1.1.1 Glucólisis**

La glucosa 6-fosfato es un compuesto importante en la unión de varias vías metabólicas. En la glucólisis, se transforma en fructosa 6-fosfato por medio de la fosfohexosaisomerasa, que efectúa una isomerización de aldosa a cetosa. Después de esta reacción hay una fosforilación catalizada por la enzima fosfofructocinasa y se forma el 1,6-bisfosfato de fructosa. La aldolasa segmenta a la fructosa 1,6-bisfosfato en dos fosfatos de triosa, el gliceraldehído 3-fosfato y el fosfato de dihidroxiacetona. (22)

La glucólisis continúa con la oxidación de gliceraldehído 3-fosfato a 1,3-bisfosfoglicerato. La enzima que cataliza esta oxidación, la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa, depende de NAD. En la reacción siguiente, catalizada con fosfogliceratocinasa, se transfiere un grupo fosfato desde el 1,3-bisfosfoglicerato a ADP, con la cual se forma ATP y 3-fosfoglicerato. La 3-fosfoglicerato se isomeriza a 2-fosfoglicerato por medio de la enzima fosfogliceratomutasa. La enolasa cataliza el paso posterior en el que hay deshidratación para formar fosfoenolpiruvato. El fluoruro inhibe la enolasa, y cuando se toman muestras sanguíneas para medición de glucosa, se recolecta en tubos que contienen fluoruro para inhibir la glucólisis. La piruvatocinasa transfiere el fosfato del fosfoenolpiruvato al ADP para generar dos moléculas de ATP por molécula de glucosa oxidada. (22)

El estado redox del tejido determina entonces cuál de las dos vías se sigue. En condiciones anaerobias se evita la reoxidación de NADH a través de la cadena respiratoria a oxígeno. El NADH reduce a lactato el piruvato, en donde el catalizador es lactato deshidrogenasa. En condiciones aerobias, las mitocondrias captan piruvato y después de su conversión a acetil-CoA se oxida a  $\text{CO}_2$  en el ciclo del ácido cítrico. La glucólisis en los eritrocitos hasta en condiciones aerobias, siempre

termina en lactato porque las reacciones posteriores del piruvato son mitocondriales y los eritrocitos carecen de mitocondrias. (22)

#### **1.2.1.1.2 Gluconeogénesis**

La gluconeogénesis es el proceso de convertir los precursores que no son carbohidratos en glucosa o glucógeno. Los sustratos principales son los aminoácidos glucogénicos y el lactato, el glicerol y el propionato. El hígado y los riñones son los tejidos gluconeogénicos. Con la gluconeogénesis se cumple las necesidades corporales de glucosa cuando no hay cantidad suficiente de carbohidratos provenientes de la dieta o de las reservas de glucógeno. El abastecimiento de glucosa es necesario particularmente para el sistema nervioso y los eritrocitos. (22)

#### **1.2.2 Insulina**

La insulina es una hormona peptídica producida por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas. (13)

##### **1.2.2.1 Síntesis, estimulación y regulación de la secreción**

La insulina estimula la captación, utilización y almacenamiento de la glucosa, aminoácidos y proteínas e impide la degradación de glucógeno, grasa y proteína. Las células  $\beta$  sintetizan la insulina a partir de una cadena de 110 aminoácidos llamada preproinsulina, que ingresa a la luz del retículo endoplasmático rugoso. A partir de esta cadena se forma una denominada proinsulina compuesta por insulina y el péptido C, que se transporta al aparato de Golgi donde se almacena. Las endopeptidasas PC2 y PC3 eliminan de la molécula los aminoácidos 31, 32, 64 y 65 y separan el péptido C de la insulina. Esta última queda formada por una cadena A de péptidos de 21 aminoácidos, una cadena B con 30 aminoácidos, un enlace disulfuro de la cadena A y dos enlaces



disulfuro entre las dos cadenas. El Zn facilita la formación de cristales y la conversión de proinsulina a insulina. La insulina y el péptido C se almacenan en gránulos de las células  $\beta$  para su secreción. A la circulación se liberan volúmenes equimolares de insulina y péptido C, este último no tiene función alguna pero constituye un índice de secreción de insulina. (20)

Esto es aprovechado en los laboratorios clínicos para estudiar la función de las células  $\beta$  en los pacientes tratados con insulina exógena. En estos pacientes, la insulina endógena no se puede medir directamente, porque la insulina exógena interferiría en la medición. En estas circunstancias, la medición del péptido C, proporciona información de la función de las células  $\beta$ . (4)

Tras la ingesta de glucosa, esta aumenta su concentración en sangre y entra en las células  $\beta$  por medio del transportador GLUT2. Dentro de la célula se degrada a piruvato que continúa su oxidación en la mitocondria y se sintetiza en ATP. Por tanto la entrada de glucosa provoca una elevación de la relación ATP/ADP, que conduce al cierre en la membrana del canal de  $K^+$  sensible a ATP. El incremento de cargas positivas en el interior de las células inicia una despolarización de la membrana que abre los canales de  $Ca^{2+}$  dependiente del voltaje. (13)

La entrada de  $Ca^{2+}$  junto con el diacilglicerol, ácido araquidónico y ácido 12S-hidroxicicosatetranoico, induce la secreción de insulina. Otros componentes que inducen la secreción de insulina son las hormonas gastrina, secretina, colecistocinina, polipéptido inhibidor gástrico, péptido similar al glucagón y la amida de un fragmento de este péptido, liberadas a su vez por los alimentos. Además algunos aminoácidos como la arginina y la leucina, ácidos grasos, el sistema nervioso parasimpático y algunos hipoglucemiantes orales también estimulan la secreción de insulina. Por otra parte, el sistema nervioso simpático, péptidos como la somatostatina, la galanina y la amilina inhiben la liberación de insulina

La insulina es necesaria para el mantenimiento de la glucemia que garantice el aporte energético que requiere el funcionamiento cerebral. El aumento de la glucemia estimula la secreción de

insulina, mientras que su disminución la reduce. La hipoglucemia provocada por un exceso de insulina reduce la secreción de insulina y estimula la de las hormonas contrarreguladoras como glucagón, adrenalina, hormona de crecimiento y glucocorticoides, que incrementan la glucemia. (20)

La síntesis de insulina y la formación de gránulos ocurren en organelos subcelulares; la proinsulina se sintetiza por los ribosomas en el retículo endoplasmático rugoso y la eliminación enzimática del péptido guía, la formación de los puentes disulfuro y el plegamiento ocurren en las cisternas de este organelo. El gen responsable de la síntesis de insulina humana se ha identificado en el brazo corto del cromosoma 11. (49)

La insulina es secretada de 40 a 50 U por día, que representa 15 a 20% de hormona almacenada en la glándula. La secreción de la insulina es un proceso que requiere energía en el que interviene el sistema de microtúbulos y microfilamentos en las células  $\beta$  de los islotes. (49)

#### **1.2.2.2 Metabolismo**

El tiempo de vida media de la insulina es de 3 a 5 min/d y el de la proinsulina es de 17,5 min. Los principales órganos que intervienen en el metabolismo de la insulina son el hígado, los riñones y la placenta; aproximadamente 50% de la insulina se elimina en un solo paso a través del hígado. (49)

Los mecanismos responsables del metabolismo de la insulina están gobernados por dos sistemas enzimáticos. El primero corresponde a una proteasa específica de insulina que se encuentra en numerosos tejidos. Esta proteasa se ha purificado a partir del músculo esquelético y se sabe que depende de radicales sulfhidrilo y es activa a pH fisiológico. El segundo mecanismo comprende una glutatión-insulina transhidrogenasa hepática. Esta enzima reduce los enlaces disulfuro y entonces las cadenas A y B individuales se degradan con rapidez. El catabolismo se inicia con la

ruptura de los puentes disulfuros por la acción de la glutatión insulíntransferasa, para luego iniciarse la proteólisis, liberando péptidos inactivos. (49)

### 1.2.2.3 Receptores

El receptor de insulina es un dímero de dos unidades idénticas. Cada unidad consta de una cadena  $\alpha$  y una cadena  $\beta$  unidas entre sí por un enlace disulfuro. Cada subunidad  $\alpha$  se coloca completamente en el exterior de la célula y es responsable del reconocimiento de la molécula de insulina mientras que cada subunidad  $\beta$  está colocada principalmente en el interior, atravesando la membrana con un único segmento transmembrana, con la función de transmitir el mensaje a los efectores intracelulares. Las dos subunidades  $\alpha$  se juntan para formar un centro de unión para una única molécula de insulina, algo sorprendente porque dos superficies distintas en la molécula de insulina deben interaccionar con las dos cadenas idénticas del receptor de insulina. (5)

La aproximación de las unidades diméricas en presencia de una molécula de insulina activa la vía de señalización. El agrupamiento de un receptor oligomérico o la oligomerización de un receptor monomérico en torno a un ligando unido a una estrategia utilizada por muchos receptores para iniciar una señal, sobre todo en los receptores que contienen una proteína quinasa. (5)

Cada subunidad  $\beta$  está formada fundamentalmente de un dominio proteína quinasa homólogo a la proteína quinasa A. Esta quinasa se diferencia de una proteína quinasa A por dos hechos importantes. Primero, la quinasa del receptor de insulina es una tirosinaquinasa, es decir que cataliza la transferencia de un grupo fosforilo del ATP al grupo hidroxilo de la tirosina, en vez de hacerlo a la serina o a la treonina, como ocurre en la proteína quinasa A. Dado que la tirosina quinasa es un componente del mismo receptor, al receptor de insulina se le denomina receptor tirosina quinasa. Segundo, la quinasa del receptor de insulina está en una conformación inactiva cuando el dominio no ha sido modificado covalentemente. (5)

La acción de la insulina comienza cuando se une a un receptor glucoproteínico específico en la superficie de la célula blanco. Las diversas acciones de la hormona pueden ocurrir en segundos o minutos o después de algunas horas. El receptor de la insulina se ha estudiado con detalle mediante técnicas bioquímicas y de recombinación de ADN. (49)

Los receptores de insulina se encuentran en casi todas las células de los mamíferos, en concentraciones de hasta 20000 por célula y son degradados y resintetizados continuamente. El número de receptores está contraregulado en forma negativa por la concentración de la insulina y su afinidad se reduce por la acción de otras hormonas, entre las que destacan las catecolaminas, corticoides, estrógenos, progesterona y lactógeno placentario. Se ha podido establecer que el bioefecto máximo de la insulina se puede mantener aún con la concentración del 10% de los receptores. La vida media del receptor de insulina es de 7 a 12 h. El gen del receptor de la insulina humana se localiza en el cromosoma 19. (49)

#### **1.2.2.4 Trastornos de la secreción de insulina**

La deficiencia de insulina está ligada a la diabetes mellitus y da lugar a una serie de trastornos relacionados con deficiencias en el metabolismo de los azúcares. En la DM1, el páncreas ya no produce insulina o solo produce una cantidad muy pequeña, por este motivo hay que tomar insulina. En la DM2, el páncreas sigue produciendo insulina, sin embargo no produce lo suficiente, al organismo le cuesta utilizar la insulina o ambas cosas a la vez, puede que haya que tomar antidiabéticos orales o insulina. (8) (2)

## **1.3 DIABETES MELLITUS**

### **1.3.1 Definición**

La DM es una enfermedad que se caracteriza por tener altos niveles de glucosa (azúcar) en la sangre debido a que las células del cuerpo no pueden utilizarla por defectos en la síntesis, secreción y/o acción de la insulina. (26)

La insulina secretada por el páncreas regula el metabolismo de los hidratos de carbono, es decir las harinas y azúcares. La carencia de esta hormona provoca que las células del organismo pierdan la capacidad de almacenar y quemar glucosa de manera normal, por tanto aumenta la cantidad de glucosa en la sangre venosa y arterial. Como consecuencia, la orina también llega a contener una elevada cantidad de glucosa ya que los riñones no pueden filtrar tanto azúcar y cierta cantidad de ella pasa a la vejiga. (14)

Debido al trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono el organismo recurre a sus reservas de grasa. La combustión de ellas en grandes cantidades genera una proporción de ácidos que el organismo no está en condiciones de asimilar, por lo tanto se produce diversos trastornos. Así el diabético tiende a presentar complicaciones. (14)

La DM sin tratamiento, pero también con tratamiento, es una enfermedad progresiva; existe el control pero no la curación y dependiendo la evolución y del grado de control que se consiga de la hiperglucemia, así como de la coexistencia de otros factores, como pueden ser la hipertensión arterial o la dislipidemia, se acelera el deterioro del diabético, agravándose la situación.

El diabético muere, fundamentalmente por sus problemas cardiovasculares, centrados, sobre todo en tres procesos, el infarto agudo de miocardio, el AVC y la isquemia de enfermedades inferiores que desembocan en gangrena y frecuente infección grave. (30)

### 1.3.2 Tipos

Según el origen de la enfermedad, la OMS agrupa la Diabetes mellitus en cinco tipos:

- Diabetes mellitus dependiente de insulina o tipo 1
- Diabetes mellitus no dependiente de insulina o tipo 2
- Diabetes mellitus relacionada con mal nutrición
- Diabetes mellitus asociada con otras situaciones o síndromes: enfermedad pancreática, enfermedad de etiología hormonal, inducida por sustancias químicas o fármacos, anormalidades de la molécula de insulina o sus receptores y ciertos síndromes genéticos
- Diabetes mellitus gestacional

Los tipos de diabetes más comunes son el tipo 1 y 2. La DM1 es más frecuente en niños o adolescentes y se relaciona con factores hereditarios (familiares o padres diabéticos). Aparece debido a que las células  $\beta$  se destruyen, lo que conduce a la deficiencia absoluta de insulina; por lo tanto las personas que padecen este tipo de diabetes necesitan inyecciones diarias de insulina. Sin embargo, existe una forma de presentación de lenta progresión que inicialmente puede no requerir insulina y tiende a manifestarse en etapas tempranas de la vida adulta. A este grupo pertenecen aquellos casos denominados por algunos como diabetes autoinmune latente del adulto (LADA). (26) (35)

Recientemente se ha reportado una forma de DM1 que requiere insulina en forma transitoria y no está mediada por autoinmunidad. La etiología de la destrucción de las células  $\beta$  es generalmente autoinmune pero existen casos de DM1 de origen idiopático, donde la medición de los anticuerpos conocidos da resultados negativos. Por lo tanto, cuando es posible medir anticuerpos tales como anti-GAD65, anticélulas de islotes (ICA), antitirosina fosfatasa (IA-2) y antiinsulina; su detección permite subdividir la DM1 en:

- Autoinmune
- Idiopática. (26) (35)

La DM2 o diabetes no dependiente de insulina, es la forma más frecuente de diabetes, aparece en la edad adulta y su origen no se conoce con exactitud. Frecuentemente se la relaciona con la obesidad y los antecedentes hereditarios, es decir, si una persona padece de obesidad y tiene algún familiar diabético, lo más probable es que a esa persona (incluyendo su descendencia) tenga predisposición a padecer diabetes. Sin embargo, este riesgo se puede disminuir tomando las medidas dietéticas necesarias para reducir el peso corporal. (26)

La DM2 se presenta en personas con grados variables de resistencia a la insulina pero se requiere también que exista una deficiencia en la producción de insulina que puede o no ser predominante. Ambos fenómenos deben estar presentes en algún momento para que se eleve la glucemia. Aunque no existen marcadores clínicos que indiquen con precisión cuál de los dos defectos primarios predomina en cada paciente, el exceso de peso sugiere la presencia de resistencia a la insulina mientras que la pérdida de peso sugiere una reducción progresiva en la producción de la hormona. Desde el punto de vista fisiopatológico, la DM2 se puede subdividir en:

- Predominantemente insulinoresistente con deficiencia relativa de insulina

- Predominantemente con un defecto secretor de la insulina con o sin resistencia a la insulina. (35)

**Cuadro N°1** Principales características diferenciales entre DM1 y DM2

	<b>DIABETES MELLITUS 1</b>	<b>DIABETES MELLITUS 2</b>
Sexo	Igual proporción de hombres y mujeres afectados	Mayor proporción de mujeres afectadas
Edad en la que se realiza el diagnóstico	< 30 años	> 40 años
Forma de presentación	Brusca	Solapada
Peso	No hay manifestaciones de obesidad	Obesidad frecuente (80%)
Existencia de Períodos de Remisión	Ocasionales	Infrecuentes
Propensión a la aparición de Cetosis	Si	No. Susceptible a la aparición de coma hiperosmolar
Tratamiento con insulina	Casi siempre indispensable*	Inicialmente no se precisa; si bien, puede ser necesario para mejorar el control metabólico
Carácter hereditario	Afectación en gemelos idénticos (40-50%)	Afectación en gemelos idénticos (90%)
Genética	Asociada a Antígeno Leucocitario Humano (HLA)	Polimorfismo genético
Existencia de autoanticuerpos	85-90%	No
Existencia de inmunidad celular antipancreática	Si	No
Etiología vírica	Posible	No
Presencia de insulinitis inicial	50-75%	No
Existencia de otras endocrinopatías asociadas	Si	No
Niveles de insulinemia	Por debajo de lo normal	Variables, aunque existe un déficit relativo de insulina

\*En ausencia de tratamiento con insulina estos pacientes desarrollan rápidamente cuadros de hiperglucemia-cetosis-coma con riesgo de fallecimiento.

**Fuente:** Escuela Andaluza de Salud Pública. (1999). Diabetes Mellitus tipo 2: tratamiento. <http://www.easp.es/web/documentos/MBTA/00001181documento.pdf>. (41)



### 1.3.3 Signos y síntomas

La diabetes es una enfermedad casi silenciosa y que presenta síntomas mucho tiempo después de haberse iniciado, generalmente cuando se produce el inicio de una de las complicaciones crónicas que provoca. Incluso cuando los niveles de glucosa sean muy elevados, puede no presentarse ningún síntoma, lo cual puede ser peligroso. (14)

Los síntomas y alteraciones más comunes en el diabético son:

- Aumento de la sensación de sed (polidipsia)
- Aumento del apetito (polifagia)
- Ganas de orinar con mucha frecuencia (poliuria)
- Contraer frecuentemente padecimientos infecciosos
- Aumentar de peso (en la DM2)
- Disminuir de peso (en la DM1). (26)
- Cansancio y debilidad
- Irritabilidad y cambios en el humor
- Sensación de malestar en el estómago, vómitos
- Vista borrosa, nublada
- Cortes y rasguños que no se curan o tardan demasiado en curarse
- Picazón o entumecimiento en manos o pies
- Infecciones recurrentes en la piel (piel reseca), la encía o la vejiga
- Niveles elevados de azúcar en sangre y orina

Cada uno de estos síntomas tienen una explicación lógica y a su vez todos se deben a una misma causa: exceso de glucosa en la sangre. (14)

#### 1.3.4 Causas

- Herencia: Se ha probado que esta enfermedad tiene una predisposición familiar pues casi siempre encontramos antecedentes diabéticos en los pacientes que la padecen. Se ha visto que casi siempre cuando uno de los padres tienen esta enfermedad, sus descendientes corren el riesgo de padecerla en un 40% y cuando son ambos será hasta un 80%, esto aumentará o disminuirá de acuerdo a las características de vida del paciente. (7)
- Factores ambientales

Obesidad: Es uno de los principales disparadores de esta enfermedad, ya que la encontramos presente hasta en un 90% de los casos. Estadísticamente se ha probado que la diabetes es más común en obesos, en ellos la sensibilidad en el tejido graso, músculo e hígado a la insulina esta disminuida. (7)

Edad: Es un hecho que la tolerancia a la glucosa disminuye con la edad y la frecuencia de aparición aumenta conforme aquella avanza. (7)

Exceso de alimentos: Se ha comprobado que la distribución de la diabetes condicionada a los hábitos dietéticos de la población, se ha visto que cuando la población consume una gran cantidad de alimentos ricos en harinas refinadas, azúcares refinados, alcohol, carne, alimentos procesados, enlatados, refrescos, etc., es decir la dieta tradicional rica en combustibles que engordan, lógicamente los índices de diabéticos aumentan. (7)

Stress: Esta enfermedad se ha visto que puede ser precipitada por estados de ansiedad y stress por la vida agitada, cirugía, infecciones, etc. Durante estos períodos de stress hay mayor secreción de cuatro hormonas: glucagón, catecolaminas, glucocorticoides y

hormona de crecimiento. Estas estimulan la utilización de grasas almacenadas en lugar de la tomada por vía oral produciendo gran cantidad de desechos y complicaciones, lo que va a conducir a la liberación de ácidos grasos, los cuales interfieren con la respuesta de los tejidos a la insulina circulante. (7)

Infecciones virales: principalmente los virus de la parotiditis, rubeola, cocsakie y el virus de la encefalocarditis. (7)

Medicamentos que disminuyen la tolerancia a la glucosa: dentro de los más importantes están glucocorticoides, diuréticos, fenitoínas, anticonceptivos orales, ácido nicotínico, fenotiacinas, aspirina, agentes citotóxicos empleados en casos cancerígenos, tranquilizantes, etc. (7)

- Hormonales:

Hipoinsulinémico: hiperactividad endocrina, hipoactividad (hipoparatiroidismo, deficiencia hipofisaria)

Hiperinsulinémicas (resistencia a la insulina)

Hiperactividad (glucocorticoides, progestina, estrógenos, hormona de crecimiento, acromegalia, glucagón)

Hipoactividad (deficiencia de hormonas de crecimiento). (7)

- Enfermedad pancreática

Neonatal: Ausencia congénita de islotes del páncreas, inmadurez funcional de secreción de insulina, diabetes transitoria de recién nacido

Posinfancia:

Adquirida: Traumática, infecciones, toxinas, neoplásicas, fibrosis quística, hemocromatosis

Hereditaria: fibrosis quística, hemocromatosis. (7)

- Alteraciones en receptores de insulina

Defecto en los receptores de insulina: lipodistrofia congénita, asociada con virilización

Anticuerpos a receptores de insulina: asociado a alteraciones inmunes. (7)

- Otras causas

Errores innatos del metabolismo

Síndrome de resistencia a la insulina

Alteraciones neuromusculares hereditarias

Síndrome progeroide

Síndrome con intolerancia a la glucosa secundaria a obesidad

Alteraciones psicogenéticas: síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome Klinefelter.

(7)

### **1.3.5 Consecuencias y complicaciones**

#### **1.3.5.1 Consecuencias**

La diabetes es una enfermedad que con el tiempo tiene como consecuencia otros padecimientos, entre ellos disminución de la visión, neuropatías caracterizadas por la pérdida de la sensibilidad en la piel, calambres, disminución de la fuerza muscular, úlceras en los pies y en las piernas debido a la falta de circulación sanguínea y al aumento de peso corporal. La persona diabética es más

propensa a adquirir infecciones, sobre todo en las vías urinarias o en las heridas, ya que su cicatrización es más lenta. Los menores que padecen de diabetes presentan disminución en el crecimiento y desarrollo en general y sobre todo una marcada disminución de peso. (26)

### **1.3.5.2 Complicaciones**

La diabetes es una enfermedad que puede causar serias complicaciones en las personas que la padecen; algunas de estas pueden ser crónicas y otras agudas. (14)

#### **1.3.5.2.1 Complicaciones agudas**

Las complicaciones agudas de la diabetes se refieren a la hipoglucemia y a la hiperglucemia severa.

- **Hipoglucemia:** La hipoglucemia severa en la persona con DM2 es más frecuente cuando se busca un control estricto de la glucemia, sobre todo en los que reciben sulfonilureas o se aplican insulina. El aumento en la frecuencia de hipoglucemias puede indicar el comienzo o empeoramiento de una falla renal que tiende a prolongar la vida media de la insulina circulante. Hay situaciones que aumentan el riesgo de hipoglucemia en la persona con DM:

Retrasar u omitir una comida

Beber alcohol en exceso o sin ingerir alimentos simultáneamente

Hacer ejercicio intenso sin haber ingerido una colación apropiada

Equivocarse en la dosis del hipoglucemiante. (35)

La hipoglucemia en la persona con DM debe ser manejada en forma sistemática. Este manejo suele seguir los siguientes pasos:

Administrar una sola dosis de azúcar simple que puede ser un vaso de gaseosa corriente o un vaso de agua con tres cucharadas de azúcar o el equivalente a 20-25 g de glucosa.

Si la persona ha perdido el conocimiento o se encuentra obnubilada y se niega a ingerir azúcar, se le aplica una ampolla subcutánea o intramuscular de un mg de glucagón o se le administra un bolo intravenoso de dextrosa que contenga 25 g.

Después de haber recibido la dosis oral o parenteral de glucosa y siempre y cuando esté consciente y se sienta en capacidad de ingerir alimentos, la persona debe ingerir una colación rica en carbohidratos. (35)

- **Hiperglucemia severa:** Las dos formas de presentación de la descompensación hiperglucémica severa son el estado hiperosmolarhiperglucémico no cetósico (EHHNC) y la cetoacidosis diabética (CAD). Las dos comparten características comunes y su manejo es muy similar. (35)

Si el nivel de glucosa en sangre se mantiene dentro de unas cifras normales, se reduce considerablemente el riesgo de desarrollar. (44)

#### 1.3.5.2.2 Complicaciones crónicas

- **Riesgo cardiovascular:** La incidencia de muerte por estos problemas en pacientes diabéticos, sin antecedentes previos, es muy superior a la incidencia de pacientes no diabéticos incluso aunque estos hayan sufrido infartos previos. De hecho la supervivencia tras un infarto de miocardio es dos veces superior en pacientes no diabéticos. Las causas no están muy claras, son varios los factores de riesgo relacionados con los problemas

cardiovasculares que sin duda hay que tratar de forma más exhaustiva en los pacientes diabéticos: hiperglucemia, dislipemias, sobrepeso y obesidad, hipertensión arterial, estrés oxidativo y problemas de coagulación. (50)

- **Retinopatía diabética:** La prevalencia de esta enfermedad está directamente relacionada con los años de evolución de la diabetes. Así tras 20 años de enfermedad, casi todos los diabéticos tipo 1 y aproximadamente el 60% de los tipo 2 tienen algún grado de retinopatía. Se caracteriza principalmente por visión borrosa (catarata o edema macular), cuerpos flotantes o luces brillantes en el campo visual (hemorragia en el vítreo o desprendimiento de retina), dolor ocular (glaucoma) o visión doble (mononeuropatía). (50)

La diabetes es la segunda causa de ceguera en el mundo. Todas las estructuras del globo ocular pueden verse afectadas incluso algunas alteraciones visuales pueden tener origen en estructuras extraoculares, como es el caso de las neuropatías de los oculomotores, las neuritis del trigémino o del segundo par craneano. (50)

El control óptimo de la glucemia y de la presión arterial han demostrado ser de mayor utilidad en la prevención primaria y secundaria de la retinopatía diabética. El hábito tabáquico, la hipertensión arterial y las dislipemias son patologías asociadas frecuentes y que incrementan el riesgo de morbilidad ocular. Hasta el presente, ningún tratamiento farmacológico ha demostrado ser efectivo para prevenir o tratar la retinopatía diabética en humanos. (50)

- **Nefropatía diabética:** La diabetes se ha convertido en la principal causa de enfermedad renal terminal. Aproximadamente un 20–30% de los diabéticos presentan evidencias de nefropatía. Un intensivo control de la glucemia reduce significativamente la aparición de microalbuminuria y por tanto el desarrollo de nefropatía en los pacientes diabéticos. (50)

Aunque existen cambios precoces relacionados con la hiperglucemia como la hiperfiltración glomerular, el riesgo de desarrollar una IR solamente se hace significativo cuando se empieza a detectar en la orina la presencia constante de albúmina en cantidades significativas. Un 20-40% de los pacientes con microalbuminuria progresa a nefropatía clínica y de éstos un 20% llega a IR terminal al cabo de 20 años. (50)

- **Neuropatía diabética:** Se produce por un deterioro del sistema neurológico a consecuencia de la exposición prolongada a valores altos de glucemia. Se manifiesta por síntomas tales como dolor, quemazón, hormigueos o calambres. Otros síntomas de enfermedad vascular periférica como son la claudicación intermitente, el dolor en reposo (no mejora con la marcha y empeora con la elevación del pie, el calor o el ejercicio), o la frialdad en los pies. Cuando afecta a la zona de los pies se manifiesta como el denominado pie del diabético caracterizado por hiperqueratosis, callos, ojos de gallo, deformidades, fisuras, grietas y muy especialmente, úlceras. (50)

Su prevalencia es difícil de establecer debido a la ausencia de criterios diagnósticos unificados, a la multiplicidad de métodos diagnósticos y a la heterogeneidad de las formas clínicas. Su evolución y gravedad se correlacionan con la duración de la enfermedad y el mal control metabólico. (50)

- **Pie diabético:** Se denomina pie diabético al pie que tiene al menos una lesión con pérdida de continuidad de la piel (úlceras). El pie diabético a su vez se constituye en el principal factor de riesgo para la amputación de la extremidad. (50)

El pie diabético se produce como consecuencia de la asociación de uno o más de los siguientes componentes:

Neuropatía periférica



Infección

Enfermedad vascular periférica

Trauma

Alteraciones de la biomecánica del pie. (50)

Además se han identificado algunas condiciones de la persona con diabetes que aumentan la probabilidad de desarrollar una lesión del pie:

Edad avanzada

Larga duración de la diabetes

Sexo masculino

Estrato socioeconómico bajo y pobre educación

Factores sociales como vivir solo, ser poco visitado, poca motivación por vivir

Pobre control glucémico

Presencia de retinopatía, nefropatía, enfermedad macrovascular

Consumo de alcohol

Tabaquismo

Calzado inapropiado

Úlceras o amputaciones previas. (50)

### **1.3.6 Diagnóstico**

Los métodos más comunes para diagnosticar la diabetes son:

- Determinación de los niveles de glucosa en sangre en ayunas o dos horas después de haber ingerido alimentos
- Determinación de la presencia de glucosa en la orina
- Curva de la tolerancia oral a la glucosa. (26)

Los expertos están de acuerdo en considerar la cifra de 110 mg/dL en ayunas como el valor de normalidad máximo y el de 126 mg/dL o más como diagnóstico de diabetes. Los valores intermedios (entre 111 y 125 mg/dL) se clasifican como de glucemia anómala, en el que el riesgo de evolucionar hacia la diabetes es muy elevado, especialmente si no se aplican medidas terapéuticas como la pérdida de peso y la práctica de ejercicio físico. La determinación de glucemia dos horas después de haber ingerido alimentos que reporte cifras mayores a 200 mg/dL es otro dato que corrobora al diagnóstico del padecimiento. (8) (26)

La curva de glicemia se determina a partir de glucosa en ayunas y a los 60, 90 y 120 min después de tomar 75 g de glucosa diluidos en unos 300 mL de agua. Esta prueba se considera actualmente innecesaria para diagnosticar la enfermedad y solo se utiliza para algunos estudios. En cualquier caso, nunca debe realizarse cuando la glucosa en ayunas es superior a 125 mg/dL, ya que el diagnóstico queda exactamente establecido. En caso de practicarse, se considera que a los 120 min de glucosa debe ser máximo de 140 mg/dL. Si su valor se sitúa entre 140 y 199 mg/dL, se habla de tolerancia anormal a la glucosa, si es de 200 mg/dL o más, se considera diabetes. (10)

### **1.3.7 Tratamiento**

La meta principal del tratamiento de la diabetes es mantener la cantidad de glucosa en sangre lo más cerca a las cifras normales; de esta forma se considera que se puede prevenir o retardar la aparición de síntomas y complicaciones de la enfermedad. El tratamiento a seguir debe ser adecuado al tipo de diabetes que se padezca. (26)

Los pilares sobre los que se ha basado el tratamiento de la DM en los últimos años son la dieta, el ejercicio físico, la educación del paciente, la insulina y los hipoglucemiantes orales. Estos aspectos continúan evolucionando y desarrollándose, en aras de conseguir realmente el objetivo básico del tratamiento de estos enfermos. (37)

#### **1.3.7.1 Dieta.**

Una dieta adecuada es un elemento esencial del tratamiento de todo paciente diabético. El éxito en el manejo de la dieta del paciente diabético consiste en establecer un apropiado plan de comidas, con un adecuado aporte nutricional y calórico, para el cual el enfermo debe estar bien preparado y entrenado, pues el objetivo es proveer comidas balanceadas nutricionalmente que le permitan mantener un estilo de vida acorde con sus necesidades, conservar un peso corporal saludable y un buen control metabólico. (37)

La alimentación de un paciente diabético debe ser como la de cualquier persona sana: equilibrada y variada, es decir que incluya todos los nutrientes y grupos de alimentos en las proporciones adecuadas e hipocalórica cuando el paciente presente problemas de sobrepeso u obesidad. (50)

El tratamiento dietético presenta los siguientes objetivos:

- Control metabólico hidrocarbonado y lipídico
- Conseguir un peso agradable
- Favorecer el control de la tensión arterial
- Adaptación a situaciones fisiológicas, patológicas. (24)

No es posible controlar los signos, síntomas y consecuencias de la enfermedad, sin una adecuada alimentación. En líneas generales éste debe tener las siguientes características:

- Debe ser personalizado y adaptado a las condiciones de vida del paciente. Cada individuo debe recibir instrucciones dietéticas de acuerdo con su edad, sexo, estado metabólico, situación biológica (embarazo, etc.), actividad física, enfermedades intercurrentes, hábitos socioculturales, situación económica y disponibilidad de los alimentos en su lugar de origen.

- Debe ser fraccionado. Los alimentos se distribuirán en cinco a seis porciones diarias de la siguiente forma: desayuno, colación, almuerzo, colación, comida o cena y colación nocturna (ésta última para pacientes que se aplican insulina en la noche). Con el fraccionamiento se mejora la adherencia a la dieta, se reducen los picos glucémicos postprandiales y resulta especialmente útil en los pacientes en insulino terapia
- La sal deberá consumirse en cantidad moderada, 6-8 g.
- No es recomendable el uso habitual de bebidas alcohólicas. Cuando se consuman, deben siempre ir acompañadas de algún alimento, ya que el exceso de alcohol puede producir hipoglucemia en personas que utilizan hipoglucemiantes orales o insulina. Está contraindicado en personas con hipertrigliceridemia. Aunque es mejor no tomarlas, si se hace no debe sobrepasar los 30 g/d recomendándose el vino, la cerveza o la sidra y no las bebidas con mayor graduación alcohólica. (35) (50)
- Las infusiones como café, té, aromáticas y mate no tienen valor calórico intrínseco y pueden consumirse libremente
- Los jugos tienen un valor calórico considerable y su consumo se debe tener en cuenta para no exceder los requerimientos nutricionales diarios. Es preferible que se consuma la fruta completa en lugar del jugo. Los jugos pueden tomarse como sobremesa pero nunca para calmar la sed. La sed indica generalmente deshidratación cuya principal causa en una persona con diabetes es hiperglucemia. En estos casos se debe preferir el agua. Las bebidas energéticas contienen azúcar y no se aconsejan tampoco para calmar la sed. (35)
- Se recomiendan como para toda la población tomar unos 2 L de agua o infusiones al día. También se pueden tomar bebidas no azucaradas. Las necesidades aumentan si no tiene un control adecuado de la glucemia y aparece poliuria, que tendrá que ser contrarrestada con una mayor ingesta de líquidos. (50)
- Es recomendable el consumo de alimentos ricos en fibra soluble porque mejoran el control glucémico, reducen la hiperinsulinemia y los niveles de lípidos.

- Edulcorantes: el uso moderado de aspartame, sacarina, acesulfame K y sucralosa no representa ningún riesgo para la salud y pueden recomendarse para reemplazar el azúcar. Su valor calórico es insignificante. Por el contrario, edulcorantes como el sorbitol o la fructosa sí tienen valor calórico considerable y éste debe tenerse en cuenta cuando se consumen como parte de productos elaborados.
- Productos elaborados con harinas integrales: la gran mayoría de éstos son elaborados con harinas enriquecidas con fibra insoluble (salvado, etc.) que no tiene ningún efecto protector sobre la absorción de carbohidratos y por lo tanto no son aconsejables.
- Lácteos dietéticos: en general son elaborados con leche descremada que tiene un valor calórico menor y un contenido de grasas saturadas mucho más bajo, mientras que su contenido relativo de calcio aumenta. Son recomendables y especialmente útiles para las comidas suplementarias junto con las frutas. (35)

El valor calórico total (VCT) dependerá del estado nutricional de la persona y de su actividad física.

- La persona con sobrepeso ( $IMC > 25$ ) se manejará con dieta hipocalórica. Se debe calcular al menos una reducción de 500 Kcal diarias sobre lo que normalmente ingiere, aunque la mayoría de las dietas hipocalóricas efectivas contienen un VCT entre 1000 y 1500 Kcal diarias. Esto implica sustituir la mayoría de las harinas por verduras, restringir la grasa contenida en los productos cárnicos y limitar el consumo de aceite vegetal.
- La persona con peso normal ( $IMC$  entre 19 y 25) debe recibir una dieta normocalórica. Si ha logrado mantener un peso estable con la ingesta habitual, sólo requiere modificaciones en sus características y fraccionamiento, mas no en su VCT. Este se calcula entre 25 y 40 Kcal/Kg/d según su actividad física.
- En la persona con bajo peso ( $IMC < 19$ ) que no tenga historia de desnutrición, la pérdida de peso generalmente indica carencia de insulina. Por lo tanto sólo puede recuperarlo con la

administración simultánea de insulina y alimentos cuyo valor calórico no tiene que ser necesariamente superior al normal. (50)

#### **1.3.7.1.1 Proporción de los nutrientes**

Los requerimientos energéticos oscilan alrededor de 35 Kcal/Kg/d para los adultos, es decir igual al de un adulto sano de igual edad, talla y actividad física. (50)

- Ingesta de proteínas: se recomienda no excederse de 1 g/Kg/d. La carne, el pescado, los huevos y los lácteos proporcionan proteínas de alta calidad que aportan los aminoácidos esenciales que el organismo no es capaz de sintetizar; la proteína de menor calidad que aportan los cereales y las leguminosas, también es recomendable, sobre todo porque no va acompañada de grasas saturadas que nos proporcionan los alimentos de origen animal. El porcentaje de proteínas está entre un 10-15% del total de la ingesta. En pacientes con microalbuminuria o lesión renal las recomendaciones de proteínas disminuyen al 7-8%. (35) (50)
- Ingesta de carbohidratos: éstos deben representar entre el 50 y 60% del VCT, prefiriendo los complejos con alto contenido de fibras solubles como las leguminosas (granos secos), vegetales y frutas enteras con cáscara. Aunque cantidades moderadas de sacarosa (menos del 19% del VCT) no parecen tener un efecto peor que su equivalente en almidones, conviene descartar los azúcares simples (miel, panela, melaza, azúcar) porque generalmente se tienden a consumir como extras. (35)
- Ingesta de grasas: las recomendaciones se basan en que la grasa dietética debe aportar el 30% del total de las calorías, pero menos del 10% de ellas deben consumirse en forma de ácidos grasos saturados, del 6 al 8% poliinsaturados y del 15 al 17% monoinsaturados. Los

aceites monoinsaturados y el eicosapentanoico (de pescado) tienen un carácter hipotrigliceridémico y antitrombótico. (35)(37)

Se debe evitar un elevado nivel de grasa en la dieta ya que disminuye el número de receptores de insulina en diversos tejidos y aumenta el nivel de ácidos grasos libres en sangre. Esto lleva a una disminución de la actividad de algunas enzimas de la vía glucolítica (fosfofructoquinasa, piruvato quinasa y piruvato deshidrogenasa) y al aumento de la actividad de las enzimas gluconeogénicas. (50)

Debemos tener en cuenta, que el componente graso de la dieta es lo que la hace apetecible, por lo que aunque las recomendaciones deberían estar por debajo de 25-35% esta alimentación sería difícil de sobrellevar y llevaría al paciente al fracaso, por tanto lo que se recomienda es la utilización de aceite de oliva y la disminución de las grasas saturadas. El ácido oleico, presente en el aceite de oliva, es un ácido graso monoinsaturado que tiene un carácter beneficioso en el perfil lipídico por lo que su ingesta está recomendada en un 15-20% del total de grasa de la dieta. (50)

Con respecto al colesterol no se deben ingerir más de 100 mg/1000 Kcal, no sobrepasando los 300 mg/d. En pacientes con riesgo cardiovascular, la ingesta recomendada es inferior a 200 mg/d. El colesterol alimentario aumenta el colesterol sanguíneo y el LDL-colesterol. Se estima que por cada 100 mg de colesterol alimentario, aumenta el sanguíneo en 2,2 mg/dL. (50)

- Ingesta de Fibra: debe ser de unos 35 g/d, algo superior a lo recomendado para la población general de 25 g/d, ya que tiene un importante papel en la motilidad intestinal así como un efecto saciante que es fundamental en el paciente obeso, y una regulación de los

niveles de colesterol y triglicéridos séricos tanto postpandriales como entre períodos interdigestivos. (50)

Además la dieta tendrá una mayor proporción de alimentos de origen vegetal, disminuyendo los alimentos de origen animal. Independientemente de la fibra que se tome a través de la alimentación, en algunos casos se puede recomendar al paciente algún preparado comercial, siendo el más recomendable la goma guar. Aunque tanto la fibra soluble como la insoluble tienen un efecto beneficioso en el diabético, la fibra soluble disminuye los niveles de glucosa postpandrial y el colesterol sérico. (50)

#### **1.3.7.1.2 Modificaciones en presencia de comorbilidades**

- Hipercolesterolemia: restringir aún más el consumo de grasas de origen animal en cárnicos y lácteos, incrementar el consumo de pescado, preferir aceites vegetales ricos en ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados y evitar alimentos con alto contenido de colesterol
- Hipertrigliceridemia: las recomendaciones son muy similares a las de la persona obesa, con énfasis en la reducción de peso, limitar el consumo de carbohidratos refinados aumentando los ricos en fibra soluble y suprimir el alcohol
- Hipertensos: restringir la ingesta de sal a 4 g/d. La medida más sencilla es la de no agregar sal a las comidas, sustituyéndola por condimentos naturales
- Insuficiencia renal: dietas con restricción proteica de 0.3 a 0.8 g/Kg han demostrado ser benéficas en pacientes con DM1 y nefropatía. La proporción de proteínas de origen animal y vegetal debe ser 1:1. (35)



### **1.3.7.2 Ejercicio.**

Es conocido el efecto del entrenamiento físico sobre los niveles de la glicemia, en dependencia del tipo y duración del ejercicio, el horario en que se realiza en relación con las comidas, el uso de los medicamentos y el estado metabólico en el momento de realizarlo. En general, es preferible el ejercicio aeróbico (caminar, trotar, nadar, ciclismo, etc.), que mejora también la capacidad cardiorrespiratoria. (37)

Las recomendaciones del ejercicio físico varían según el tipo de diabetes. En los pacientes con diabetes tipo 1, el régimen de ejercicios debe ajustarse al estilo de vida del individuo, de manera que le permita desarrollar sus actividades habituales. En el diabético tipo 2, el ejercicio debe ser parte del plan de tratamiento integral, ya que la actividad física puede estimular la pérdida de peso y reducir la insulinoresistencia en estos enfermos. Al mismo tiempo, deben observarse los riesgos que tiene el ejercicio en estos pacientes, principalmente la hipoglicemia (inmediata o retardada), sobre todo en los que usan insulina o hipoglicemiantes del tipo de las sulfonilureas, y otros riesgos menos frecuentes, como la isquemia cardiovascular, las arritmias, hemorragias vítreas y algunos más. (37)

El ejercicio físico moderado es uno de los factores clave en el tratamiento de la diabetes, especialmente de la diabetes tipo 2. Se sabe que el ejercicio:

- Reduce el riesgo cardiovascular, al ayudar a que se reduzcan los valores de colesterol.
- Disminuye la presión arterial.
- Colabora en la reducción de peso con los regímenes dietéticos.
- Aumenta la sensibilidad a la insulina.
- Mejora la sensación de bienestar psicológico por reducir el estrés.

En los diabéticos tipo 2 que no tengan tratamiento con insulina, no es de esperar que el ejercicio físico produzca disminuciones no deseadas de la glucemia, mostrando un efecto muy beneficioso en la reducción del riesgo cardiovascular total. Por el contrario, en pacientes con diabetes tipo 1 o en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina, debe tenerse la precaución de vigilar los esfuerzos físicos, ya que al incrementarse el consumo de glucosa por el músculo, pueden producirse hipoglucemias no deseadas. Esto puede ser de especial importancia en niños diabéticos tipo 1, cuyas variaciones en el gasto energético pueden producir preocupantes alteraciones a la baja de los niveles de glucemia. Probablemente la mejor solución para estos pacientes, es que realicen un ejercicio físico moderado en intensidad, pero habitual en cuanto a la frecuencia. En general se recomienda la realización de 30 min de ejercicio físico al día. (50)

Se considera como actividad física todo movimiento corporal originado en contracciones musculares que genere gasto calórico. Ejercicio es una subcategoría de actividad física que es planeada, estructurada y repetitiva. El ejercicio deberá cumplir con las siguientes metas:

- A corto plazo, cambiar el hábito sedentario, mediante caminatas diarias al ritmo del paciente
- A mediano plazo, la frecuencia mínima deberá ser tres veces por semana en días alternos, con una duración mínima de 30 min cada vez
- A largo plazo, aumento en frecuencia e intensidad, conservando las etapas de calentamiento, mantenimiento y enfriamiento. (35)

El ejercicio intenso o el deporte competitivo requieren de medidas preventivas, así:

- Evaluación del estado cardiovascular en pacientes mayores de 30 años o con diabetes de más de diez años de evolución

- Las personas insulinoquirientes, por el riesgo de hipoglucemia, deben consumir una colación rica en carbohidratos complejos antes de iniciar el deporte y tener a su disposición una bebida azucarada. Eventualmente el médico indicará un ajuste de la dosis de insulina.
- No se recomiendan los ejercicios de alto riesgo donde el paciente no puede recibir auxilio de inmediato
- Debe hacerse énfasis en la revisión de los pies antes de cada actividad física
- Está contraindicada la actividad física en pacientes descompensados, ya que el ejercicio empeora el estado metabólico. (35)

#### **1.3.7.3 Educación.**

Es un pilar importante que contribuye al control efectivo de la enfermedad. Para algunos especialistas, el mejor tratamiento falla si el paciente no participa día a día en el control de los niveles de la glicemia. Se considera, por tanto, la piedra angular del tratamiento, lo que implica tener conocimientos, hábitos y motivaciones. (37)

Los propósitos básicos del proceso educativo son:

- Lograr un buen control metabólico
- Prevenir complicaciones
- Cambiar la actitud del paciente hacia su enfermedad
- Mantener o mejorar la calidad de vida
- Asegurar la adherencia al tratamiento
- Lograr la mejor eficiencia en el tratamiento teniendo en cuenta costo-efectividad, costo-beneficio y reducción de costos
- Evitar la enfermedad en el núcleo familiar

La educación debe hacer énfasis en la importancia de controlar los factores de riesgo asociados que hacen de la diabetes una enfermedad grave. Dichos factores son la obesidad, el sedentarismo, la dislipemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo. Todos los pacientes tienen derecho a ser educados por personal capacitado. El médico es y debe ser un educador. El mensaje que da en el momento de la consulta es de gran importancia, por esto se recomienda que dedique de 3-5 min de la consulta a los aspectos más importantes de la educación. (35)

Un procedimiento que ha demostrado efectividad son los Programas de Educación al Diabético. Los principales aspectos que se deben incluir en los programas de educación a los diabéticos son:

- Explicación sobre qué es la diabetes y los tipos que existen.
- Objetivos del control de esta enfermedad.
- Monitoreo, interpretación y uso de los niveles de la glicemia.
- Hipoglicemia y otras complicaciones.
- Planificación de las comidas y la dieta.
- Ejercicio.
- Cuidados de los pies
- Consideraciones psicológicas
- Cómo mantenerse saludable, qué hacer durante los días en que se está enfermo y cuándo consultar al médico.
- Viajes
- Otros temas específicos: obesidad, insulina e hipoglicemiantes orales, cetoacidosis, embarazo y otros

La educación debe comenzar desde el momento del diagnóstico y continuar sistemáticamente con consejos regulares en las sesiones sucesivas, según sea necesario. El trabajo educativo

del enfermo debe ser desarrollado por todo el equipo y estar dirigido al paciente y sus familiares, particularmente a los padres cuando se trata de niños. (35)

#### **1.3.7.4 Antidiabéticos orales**

Estos medicamentos están indicados en los pacientes que no logran controlarse adecuadamente con un tratamiento dietético. Disminuyen la glucemia porque inducen la producción de insulina en las células  $\beta$  del páncreas. (35) (1)

Estos fármacos se utilizan en la diabetes tipo 2, pero no en la diabetes tipo 1, porque en ese tipo de pacientes no pueden prevenir la hiperglucemia sintomática ni la CAD. Los fármacos hipoglucemiantes orales son las sulfonilureas, los fármacos antihyperglucémicos son las biguanidas, los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa y los sensibilizadores a insulina son las tiazolidindionas y glitazonas. (50)

##### **1.3.7.4.1 Clasificación**

Según su mecanismo de acción, los antidiabéticos orales se pueden clasificar en:

A. Hipoglucemiantes ó secretagogos: estimulan la secreción endógena de insulina

A.1. Sulfonilureas

A.2. Metiglinidas

B. Normoglucemiantes: mejoran la utilización periférica de la insulina

B.1. Biguanidas

B.2. Glitazonas

C. Retardan la absorción de glucosa:  $\alpha$ -glucosidasas, goma-guar. (50)

## **A. Hipoglucemiantes ó secretagogos**

### **A.1. Sulfonilureas**

Son un grupo de fármacos derivados de las sulfamidas. Su mecanismo de acción es principalmente pancreático, aumentando la producción y síntesis de insulina. Se utilizan en el tratamiento de la diabetes tipo 2 siempre que las células  $\beta$  del páncreas estén funcionantes. El efecto fundamental es la reducción de los niveles plasmáticos de glucosa que se traduce en la mejoría de los síntomas agudos propios de la diabetes y es proporcional a la potencia, variable de un fármaco a otro y a la concentración plasmática del producto, pudiendo ocasionar hipoglucemia. (50)

Se absorben bien vía oral, se ha observado que la absorción es inversamente proporcional a la glucemia: a más glucemia, menos absorción y menos efecto terapéutico. Se unen en gran proporción a proteínas plasmáticas (98%). Presentan metabolismo hepático y se excretan por el riñón. No deben utilizarse en pacientes con creatininas séricas  $>1.5$  mg/dL, en este caso es mejor utilizar la gliquidona puesto que es una sulfonilurea de eliminación biliar. (50)

Su efecto es claramente superior si se toman 30 min antes de las comidas. Reducen la HbA1c en un 1,5-2%. Su utilización durante largo tiempo reduce su efectividad por el fenómeno de taquifilaxia. Es más problemática la eficacia hipoglucemiante de las sulfonilureas a largo plazo, la cual depende en gran parte del rigor con que se seleccionen los pacientes. (50)

En la diabetes tipo 2 se muestran más eficaces si los pacientes están con normopeso, si previamente había existido un buen control metabólico únicamente con tratamiento dietético y si el tiempo de evolución de la enfermedad es inferior a 5 años. (50)

Aproximadamente entre el 70-90% de los pacientes con normopeso, responden a las sulfonilureas, pero cada año un 10% deja de responder. A los 10 años, el 90% presenta un fallo secundario (la exposición prolongada inhibe la síntesis de proinsulina). (50)

Se recomienda utilizar con preferencia sulfonilureas de acción corta (glicacida, glipizida) que son las que controlan mejor la glucosa postprandial. Las sulfonilureas de semivida larga, se utilizan con preferencia en aquellos pacientes que se quiere controlar la glucemia nocturna. (50)

Se debe iniciar con dosis bajas (1/6 de la dosis máxima). Estas deben ir aumentándose cada 1 ó 2 semanas hasta conseguir el control glucémico deseado. (50)

En efectos adversos, lo más frecuente es la hipoglucemia, que puede ser muy intensa e incluso mortal y mantenida aunque se la trate con soluciones de glucosa. Por ello, su empleo ha de ser restringido e incluso evitado en los ancianos y en los enfermos hepáticos y renales, y deben tenerse en cuenta las interacciones que incrementen la actividad de estos fármacos. Pueden provocar molestias gastrointestinales ligeras y reacciones de hipersensibilidad de diverso tipo, localizadas o generalizadas, en la piel (prurito, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y fotosensibilidad) y en médula ósea (anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis). En ocasiones se ha descrito ictericia colestásica por clorpropamida. También se ha descrito aumento de peso por hiperinsulinemia, rash/sensibilización, leucopenia/alteración pruebas hepáticas, existe la posibilidad de reacciones alérgicas cruzadas con las sulfamidas, algunas inhiben la alcohol deshidrogenada, produciendo efecto antabus.

Contraindicado en embarazo, lactancia, IR e insuficiencia hepática grave. (50)

Las sulfonilureas se pueden clasificar en:

**a) Sulfonilureas de primera generación**

**Tolbutamida**

Es la más antigua de las sulfonilureas. Se utiliza en pacientes ancianos y en aquellos con tendencia a la hipoglucemia. La dosis recomendada es de 500-3000 mg en 2 ó 3 tomas. Su duración de acción es de 6-12 h. Está contraindicada en diabetes tipo 1, hipersensibilidad, CAD y embarazo. Se han descrito interacciones tales como que se aumenta el efecto hipoglucemiante con salicilatos, probenecid, IMAOs, cloranfenicol, insulina, fenilbutazona, antidepresivos, metformina, anti H2 y miconazol. Se disminuye el efecto hipoglucemiante con alcohol,  $\beta$ -bloqueantes, colestiramina, hidantoínas, tiazidas, y rifampicina. (50)

**Clorpropamida**

Sulfonilurea con la semivida más larga, ya que está presente en sangre >24 h. Por ello presenta un alto riesgo de hipoglucemia especialmente en ancianos. La dosis recomendada es de 100-500 mg/24h con el desayuno. Está contraindicada en diabetes tipo 1, hipersensibilidad, CAD. Evitar en pacientes ancianos, con IR y en alcohólicos ya que presenta efecto antabus en un 30% de los pacientes. Se han descrito interacciones en las cuales se aumenta el efecto hipoglucemiante con miconazol, salicilatos, sulfonamidas y se disminuye el efecto hipoglucemiante con tiazidas e hidantoínas. Aumenta los efectos de la warfarina. (50)

**b) Sulfonilureas de segunda generación**

Son más potentes y de mayor biodisponibilidad, por lo que se requieren dosis más pequeñas para lograr el efecto terapéutico deseado. El efecto máximo se obtiene



cuando se combina su uso con una apropiada adherencia a la dieta, el ejercicio y un programa de control del peso corporal. (37)

Presentan menos reacciones adversas, especialmente la hipoglucemia y causan menos aumento de peso. Parecen tener más efecto sobre la glucosa postprandial. (50)

### **Glibenclamida**

Se utiliza a dosis de 2,5-20 mg/d. Su duración de acción es de 18-24 h. Está contraindicada en diabetes tipo 1, hipersensibilidad, CAD. Presenta interacciones en las que se aumenta el efecto hipoglucemiante con AINEs, sulfonamidas, cloranfenicol, probenecid, warfarina, IMAOs,  $\beta$ -bloqueantes y miconazol. Se disminuye el efecto hipoglucemiante con tiazidas, hidantoínas, contraceptivos orales, corticoides, fenotiazinas, estrógenos, ácido nicotínico, bloqueantes de canales del calcio, e isoniazida. (50)

### **Glipizida**

Se utiliza a dosis de 2,5-40 mg/d. Mejor administrarla en dos tomas. Contraindicada en diabetes tipo 1, hipersensibilidad, CAD. Las interacciones en las que se aumenta el efecto hipoglucemiante sucede con IECAs, cimetidina y se disminuye el efecto hipoglucemiante con  $\beta$ -bloqueantes, fenitoína, corticoides y tiazidas. (50)

### **Glimepirida**

Parece más segura en cuanto a la hipoglucemia. Sólo puede utilizarse con metformina e insulina. Dosis recomendada 1-8 mg/d. La duración de acción es de 24 h. Contraindicada en hipersensibilidad, CAD. Se aumenta el efecto hipoglucemiante con AINEs, sulfamidas, cloranfenicol, probenecid, warfarina, IMAOs,  $\beta$ -bloqueantes y miconazol. Se disminuye su efecto hipoglucemiante con hidantoínas, contraceptivos

orales, corticoides, fenotiazinas, estrógenos, ácido nicotínico, calcio antagonistas.

Aumenta los efectos de la warfarina. (50)

## **A.2. Metiglinidas**

### **Replaglinida**

Hipoglucemiante oral secretagogo de reacción corta. Actúa estimulando la producción de insulina en el páncreas, pero a diferencia de las sulfonilureas, su acción se ve condicionada por la presencia de azúcar en sangre, si la glucemia no es alta no actúan. Presenta una buena absorción por vía oral ( $C_{max}$ : 1 h) y se unen ampliamente a proteínas plasmáticas (98%). Se metabolizan hepáticamente por el citocromo CYP3A4 y poseen una semivida de 1 h. No tiene metabolitos activos. Su eliminación es biliar. Debe tomarse 15 min antes de las comidas, se administra sola o asociada a la metformina. La posología debe ser de 0.5-4 mg/d, como mínimo en dos tomas. Como efectos adversos, presenta hipoglucemia, trastornos digestivos como náuseas, estreñimiento, vómitos, diarreas y dispepsia. Está contraindicado en diabetes tipo 1, hipersensibilidad, CAD. Tiene efecto cruzado "disulfiram-like" o antabus. Teratogenia categoría C de la FDA. (50)

Se aumenta su efecto farmacológico con los inhibidores del CYP3A4 como claritromicina, ketoconazol, miconazol, eritromicina. Se aumenta el efecto hipoglicémico por otros mecanismos con AINEs, sulfonamidas, cloranfenicol, probenecid, warfarina, IMAOS y  $\beta$ -bloqueantes. Se disminuyen los efectos hipoglucemiantes con tiazidas, hidantoínas, estrógenos, corticoides, ácido nicotínico, calcio antagonistas, simpaticomiméticos e isoniazida. Afecta los niveles de warfarina. (50)

### **Nateglinida**

Fármaco secretagogo de insulina de efecto rápido y corta duración. Tiene buena absorción vía oral, gran unión a proteínas plasmáticas. Se metaboliza hepáticamente por el citocromo CYP2C9. Se elimina por riñón. Presenta efecto aditivo con la metformina. Se utilizan simultáneamente. La posología es de 60 mg antes de las principales comidas. (50)

## **B. Normoglucemiantes**

### **Biguanidas (Metformina)**

No provoca liberación de insulina. Entre las acciones que producen destacan las siguientes: aumento del metabolismo de la glucosa en los tejidos, en particular de la glucólisis anaerobia, reducción de la gluconeogénesis hepática e inhibición de la absorción de glucosa, aminoácidos y otros compuestos a nivel intestinal. (50)

Medicamento normoglucemiante cuya principal acción consiste en la reducción de la síntesis hepática de glucosa. También mejora la utilización de la insulina en los tejidos periféricos, favoreciendo el consumo de glucosa por parte de las células. Es decir, potencia la acción de la insulina, pero no estimula su producción. Aumenta la glucólisis anaeróbica, lo que produce un aumento del ácido láctico. Tiene un efecto adelgazante por aumento de la lipólisis y porque tiene cierta acción anorexígena, por lo que es el tratamiento de elección en pacientes obesos. Disminuye el LDL-colesterol y los triglicéridos. Cuando se utiliza en monoterapia no causa hipoglucemia. En terapia combinada si puede aparecer hipoglucemia, en este caso debe reducirse la dosis de los hipoglucemiantes que le acompañan. (50)

Presenta buena absorción por vía oral, no se fija a las proteínas plasmáticas y se elimina por vía renal. Consigue una reducción de la HbA1c del 1,5-2%. Las dosis deben iniciarse

progresivamente para favorecer la tolerancia oral. Como dosis inicial se propone 500 mg/12h y aumentar cada semana ó iniciar a dosis 850 mg/d y aumentar cada 15 días hasta conseguir una dosis máxima de: 2500-3000 mg/d. (50)

Los efectos adversos son: alteraciones gastrointestinales (acidez, náuseas, sabor metálico y diarrea). Se reducen estos efectos adversos si el medicamento se administra de forma progresiva según tolerancia y después de las comidas. Reducen la absorción de ácido fólico y vitamina. Contraindicado en edad avanzada o en pacientes con IR, pacientes con enfermedades que favorecen la hipoxia cerebral. No administrar en alcohólicos ni en pacientes con IR grave. Evitar su utilización en pacientes psiquiátricos, embarazo, lactancia. (50)

#### **Glitazonas o tiazolidindionas**

Son un grupo de fármacos que disminuyen los niveles de glucosa en sangre. Son medicamentos que actúan aumentando la sensibilidad a la insulina, estimulando la captación de glucosa, especialmente en el músculo esquelético y en el tejido adiposo. No son secretagogos y por tanto no causan hipoglucemia. Se utilizan en la diabetes tipo 2 en pacientes con resistencia a la insulina. Puede utilizarse en biterapia junto con sulfonilureas, metformina e insulina. (50)

Disminuye la HbA1c entre un 1-1,5%. Necesita de 2-3 meses para valorar su efecto terapéutico. Los efectos adversos son: hipoglucemia, hepatotoxicidad, control de los enzimas hepáticos, edema o retención de líquidos importantes. Disminuye la hemoglobina, los glóbulos blancos y el hematocrito. Contraindicado en hipersensibilidad, insuficiencia hepática, CAD e insuficiencia cardíaca congestiva, embarazo y lactancia. (50)

Otros fármacos de este grupo son:

**Rosiglitazona:** la dosis es de 4-8 mg/d o en dos dosis.

**Pioglitazona:** 15-30 mg/d en combinación con otros hipoglucemiantes. (50)

### C. Retardan la absorción de glucosa

#### **Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa**

Disminuyen la acción de las  $\alpha$ -glucosidasas intestinales, lo que aumenta el tránsito intestinal. Disminuye la acción de la amilasa pancreática retardando y disminuyendo la absorción de carbohidratos. Como ventajas, mejoran el perfil postprandial. Pueden combinarse con cualquier hipoglucemiante y consiguen una ligera reducción del peso. (50)

Entre ellos tenemos:

#### **Acarbosa**

Su principal efecto es reducir el incremento posprandial de los niveles de la glucosa plasmática. La acarbosa inhibe competitivamente la enzima  $\alpha$ -glucosidasa localizada en las células del borde vellosa del intestino delgado. Estas enzimas fragmentan los oligosacáridos y los carbohidratos complejos en monosacáridos, incluida la glucosa, los cuales son absorbidos posteriormente. Debido a la inhibición competitiva de estas enzimas, la acarbosa retrasa la ruptura y la absorción de los carbohidratos y por tanto disminuye la movilización posprandial de la glicemia. (37)

No se absorbe, sólo un 5% pasa a la orina. Reducen los valores de HbA1c entre un 0,5-1%. Se debe iniciar a dosis muy bajas (25 mg) y aumentar de manera paulatina. Dosis máxima 100 mg, 3 veces/d. Deben administrarse antes de las comidas. Los efectos adversos son: flatulencia, dolor abdominal, diarrea. Si se inician a dosis bajas, se establece el efecto de tolerancia. Se han descrito alteraciones de las pruebas hepáticas.

Contraindicado en IR severa (creatinina sérica >2 mg/dL), alteraciones hepática y enfermedad inflamatoria intestinal. Disminuye el efecto hipoglicémico con tiazidas, corticoides, fenotiazinas, estrógenos, contraceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, calcio antagonistas, isoniazida, adsorbentes intestinales, y enzimas digestivos. (50)

### **Miglitol**

Se absorbe en un 50-70%, y se elimina inalterada por riñón. La posología es de 12,5-25 mg con la comida principal, aumentar progresivamente y según tolerancia a dosis de 25-100 mg, 3 veces/d. Como efectos adversos se presenta alteraciones gastrointestinales. Disminuye significativamente la absorción de digoxina, propranolol, ranitidina y enzimas digestivos. (50)

#### **1.3.7.4.2 Selección**

Para seleccionar un ADO en una persona con diabetes tipo 2 deben tenerse en cuenta las características del medicamento: mecanismo de acción, efectividad, potencia, efectos secundarios, contraindicaciones y costo. (35)

- La metformina es la única biguanida disponible y se debe considerar como el ADO de primera línea en todas las personas con diabetes tipo 2 y en particular en las que tienen sobrepeso clínicamente significativo ( $IMC \geq 7 \text{ Kg/m}^2$ )
- Las sulfonilureas se pueden considerar como ADO de primera línea en personas con peso normal o que tengan contraindicación a la metformina
- Las meglitinidas se pueden considerar como alternativa a las sulfonilureas cuando el riesgo de hipoglucemia puede empeorar comorbilidades.

- Las tiazolidindionas se pueden considerar como alternativa a la metformina en personas con sobrepeso.
- La acarbosa es el inhibidor de las  $\alpha$ -glucosidasas de mayor disponibilidad. Su efectividad para reducir la hiperglucemia es inferior a la de los demás ADOs por lo cual solo se debe considerar como monoterapia en pacientes con elevaciones leves de la glucemia, especialmente post-prandial
- Las gliptinas se pueden considerar como alternativa de la metformina en personas que tengan intolerancia o contraindicaciones para el uso de esta biguanida. (35)

Para seleccionar un ADO en una persona con diabetes tipo 2 también deben tenerse en cuenta sus condiciones clínicas como es el nivel de la glucemia, el grado de sobrepeso, el grado de descompensación de la diabetes, la presencia de comorbilidades, y la presencia de factores que puedan contraindicar algún fármaco en particular. Se considera que una persona tiene sobrepeso clínicamente significativo a partir de un IMC mayor de 27 Kg/m<sup>2</sup>. Por debajo de ese nivel se considera un peso cercano al normal. Una persona se encuentra clínicamente inestable si presenta sintomatología severa derivada de la hiperglucemia y/o hay evidencia de cetosis, deshidratación, compromiso hemodinámico. (35)

En la persona que tenga una glucemia inferior a 240 mg/dL (13,3 mmol/L) y/o una HbA1c menor de 8.5% se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico con metformina, especialmente si tiene sobrepeso clínicamente significativo. En caso de contraindicación o intolerancia, se puede recurrir a una tiazolidindiona o a una gliptina. También se puede iniciar con una sulfonilurea si la persona no tiene sobrepeso clínicamente significativo. Tanto las tiazolidindionas como las sulfonilureas tienden a incrementar el peso, mientras que la metformina y las gliptinas tienden a ser neutras en ese sentido. Las meglitinidas y los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas, como la acarbosa, pueden considerarse en personas que presentan hiperglucemia de predominio postprandial, pero ésta

última solo se recomienda en monoterapia cuando las glucemias sean inferiores a 180 mg/dL (10 mmol/L) y/o la HbA1c menor de 7.5%, por su baja potencia antihyperglucemiante. (35)

En la persona que tenga una glucemia igual o superior a 240 mg/dL (13.3 mmol/L) y/o una HbA1c de 8.5% pero se encuentra clínicamente estable, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico y no esperar a que éstos demuestren ser insuficientes. Si ha perdido peso en forma acelerada, puede requerir desde el comienzo una combinación de metformina con sulfonilurea y si no se obtiene una respuesta adecuada en uno a dos meses, debe agregarse una insulina basal. En la persona que tenga una glucemia igual o superior a 270 mg/dL (15 mmol/L) y además presenta cetonuria, o se encuentra clínicamente inestable, se recomienda iniciar tratamiento con insulina. Debe considerarse que en algunos casos el requerimiento de insulina puede ser transitorio. (35)

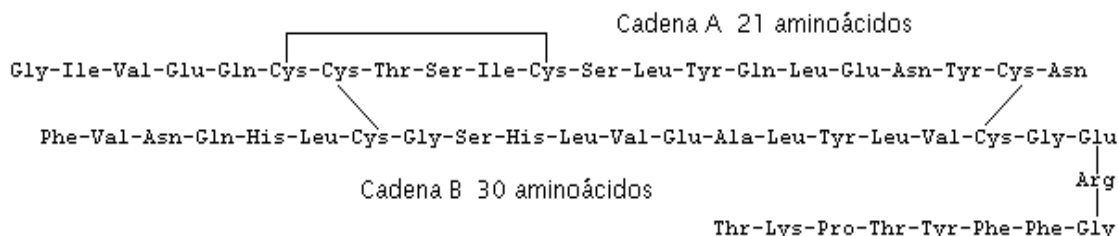
#### **1.3.7.4.3 Dosificación**

La dosificación del ADO debe incrementarse gradualmente para alcanzar las metas del tratamiento acordadas claramente con la persona. Se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- El incremento de la dosis de los fármacos orales para el manejo de la diabetes debe hacerse en forma temprana si no se alcanza la meta de control metabólico acordada
- El plazo máximo para obtener un efecto adecuado de la dosis escogida del fármaco no debe superar los dos meses, excepto con tiazolidindionas, en cuyo caso el plazo se puede extender hasta cuatro meses. (35)



### 1.3.7.5 Insulina



**Figura N° 4** Estructura química de la insulina

La insulina endógena, producida por las células  $\beta$ , está formada por dos cadenas peptídicas unidas por puentes disulfuro. Cuando es sintetizada en el páncreas, en realidad es una sola cadena, denominada proinsulina, de 86 aminoácidos, que solo será activa tras la eliminación de una parte conocida como péptido C. Las insulinas semisintéticas comercializadas en la actualidad parten de esa doble cadena, pero han modificado la secuencia de aminoácidos en algún punto, consiguiendo propiedades farmacodinámicas diferentes, con la idea de conseguir picos y duraciones de acción que permitan cubrir todo el espectro. (50)

Las diferencias en la composición de aminoácidos entre la insulina humana y la de otras especies de mamíferos son pequeñas. Así por ejemplo, la insulina bovina difiere en dos aminoácidos de la cadena A y uno de la cadena B, mientras que la insulina porcina difiere tan solo en el aminoácido 30 de la cadena B (alanina en vez de treonina). Ello justifica el que hayan empleado clásicamente con fines terapéuticos, las insulinas de origen porcino y bovino, dada su similar actividad biológica en comparación con la insulina humana y escasa capacidad antigénica en humanos. No obstante, dichas insulinas, prácticamente han dejado de emplearse en la actualidad y se han sustituido por la insulina humana resultante de procesos de biosíntesis o de ingeniería genética. (8)

Las modificaciones fisicoquímicas llevadas a cabo sobre la insulina humana se han centrado en la obtención de derivados con mayor duración de acción. Por su naturaleza peptídica, la insulina no permite su empleo por vía oral y los preparados de administración parenteral presentan una vida media demasiado corta. Con objeto de obtener derivados de acción más duradera se han seguido diversos procedimientos basados en la modificación controlada de las propiedades fisicoquímicas de la molécula. Entre los derivados más importantes destacamos:

- Complejos con protamina: la protamina es una proteína policationica que permite la formación de complejos con la insulina, una proteína polianiónica. Dichos complejos se caracterizan por ser menos solubles en agua que la insulina original, lo que da lugar a formas de depósito que permiten la liberación sostenida de la hormona tras su administración por vía subcutánea. Se trata de la denominada insulina retardada
- Suspensiones: en presencia del acetato de Zn y controlando adecuadamente el pH del medio de cristalización, puede conseguirse formas cristalinas con mejores propiedades físicas. Con ellas se preparan suspensiones de insulina-zinc para inyección, que liberan la hormona tanto más lentamente cuanto mayor sea el tamaño de los cristales. Los preparados obtenidos con estos procedimientos suelen clasificarse de acuerdo con la duración de acción en insulinas rápidas, intermedias o lentas y se administran por vía subcutánea
- Modificaciones moleculares: la insulina lispro es una modificación biosintética de la insulina natural que consiste en el intercambio de los aminoácidos de las posiciones 28 (Lis) y 29 (Pro) de la cadena B. La insulina así modificada tiene menos tendencia que la natural a formar hexámeros en disolución. Puesto que dichos hexámeros han de sufrir una disociación previa a la absorción en la zona de inyección, el resultado práctico es que la insulina lispro tiene un comienzo más rápido de la acción y su duración es algo más corta que la de la insulina normal. (8)

#### **1.3.7.5.1 Mecanismo de acción**

El receptor de la insulina se localiza en la membrana. Es un complejo glucoproteico integrado por dos unidades  $\alpha$  y dos  $\beta$ . Las primeras se orientan fuera de la célula y contienen el sitio de unión de la insulina. Las segundas atraviesan la membrana y realizan la función de tirosinocinasa. La unión de la insulina a la unidades  $\alpha$  activa la función enzimática de las unidades  $\beta$ , que se autofosforilan y fosforilan otras enzimas blanco, responsable de las acciones sobre el metabolismo intermediario y proliferativas en el interior de las células. Los receptores ocupados por la insulina son internalizados a la célula; la insulina se degrada y los receptores se reciclan y se reincorporan a la membrana. (20)

La insulina aumenta la captación de glucosa por medio de la activación del transportador de glucosa GLUT2 en hígado y GLUT4 en músculo y grasa. También favorece la captación de  $K^+$  y  $Ca^{2+}$ , nucleósidos y fosfato inorgánico por las células. En el hígado, aumenta la utilización de glucosa (glucólisis) y la síntesis de glucógeno e inhibe la degradación de este (glucogenólisis) y la síntesis de glucosa a partir de ácidos grasos y aminoácidos (glucogénesis). En el músculo, estimula la captación de glucosa y aminoácidos y aumenta la síntesis proteica. En el tejido adiposo, la insulina aumenta la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos porque el metabolismo de la glucosa produce glicerol, que forma triglicéridos y porque contrarresta las acciones lipolíticas de la adrenalina, la hormona de crecimiento y el glucagón al inhibir las acciones de estas hormonas sobre la adenilatociclasa. (20)

#### **1.3.7.5.2 Farmacocinética**

Normalmente se excretan concentraciones basales constantes de insulina, junto con péptido C. después de ayuno nocturno, la concentración plasmática de insulina es de 20-50 pmol/L. Después de los alimentos, se libera la insulina almacenada en la primera fase rápida y en seguida, en una fase lenta, la insulina de síntesis reciente. (20)

La insulina utilizada en la clínica es de origen humana, obtenida por medio de la tecnología de ADN recombinante. Una vez absorbida, se inactiva en el hígado y en el riñón. 50% de la insulina que llega al hígado por la vena porta es degradada por los hepatocitos; 10% se elimina en la orina y muestra una vida media de eliminación de 10 min. La insulina se degrada en el tubo digestivo; por lo que no puede administrarse por vía oral. Por tanto, se emplean las vías intravenosa, subcutánea e intramuscular. Se absorbe a través de los pulmones, por lo que la administración por vía pulmonar en aerosol, es una vía de uso potencial. Se han desarrollado diversas formas farmacéuticas de insulina con duraciones distintas de latencia, tiempo de efecto máximo y duración de estas condicionadas por modificaciones en algunos aminoácidos de la hormona, el contenido de Zn, la proteína agregada y el amortiguador de la preparación. Estas modificaciones influyen en la disociación y absorción de la molécula. (20)

La absorción de la insulina no solo depende del preparado farmacéutico, otros factores que influyen en este proceso son los siguientes:

- El sitio de la inyección. La absorción es más rápida en la pared abdominal y menos rápida en brazos, nalgas y muslos
- La profundidad de la inyección. Es más rápida en tejido muscular que en el subcutáneo
- El volumen y la concentración de la insulina administrada. Es más rápida, si el volumen y la concentración son bajos
- Flujo sanguíneo reducido, reposo muscular y tabaquismo reducen la absorción
- Mezclas de insulina. La insulina ultralenta mezclada con la regular, modifica a esta última y reduce su actividad. (20)

#### **1.3.7.5.3 Tipos**

La clasificación de los tipos de insulina puede hacerse según su procedencia (humana biosintética y análogos de insulina) o la duración de su efecto. Desde un punto de vista clínico, es preferible

clasificarlas en función de su vida media, en insulina rápida e insulina retardada, que a su vez se subdivide en de acción intermedia (NPH lenta) o prolongada (ultralenta)

- La insulina de acción rápida, también denominada normal, regular o cristalina, tiene una vida media de 5-8 h. Este tipo de insulina se utiliza fundamentalmente para el tratamiento de descompensaciones diabéticas agudas hiperglucémicas (cetoacidosis glucémica y coma hiperosmolar) independientemente de la catalogación de la diabetes como tipo 1 o tipo 2, o del fármaco elegido como tratamiento hipoglucemiante previo a la descompensación (insulina o ADOs). En determinadas situaciones, la insulina rápida se utiliza como tratamiento de base asociándola, en pequeñas dosis, a la insulina retardada. Actualmente se ha iniciado con éxito el tratamiento con análogos de insulina como la insulina lispro y la aspártica. Existe mayor rapidez en el efecto (inicio de su acción a los 15-30 min, pico máximo a los 60 min. y una duración total de 2-4 h), es lo que permite limitar los efectos secundarios.
- La insulina de acción retardada se usa para el tratamiento de base de la diabetes con glucemias controladas. Es preferible utilizar insulinas de acción intermedia (duración del efecto <24 h), de las que la NPH es la más usada. Se administra por vía subcutánea en 1-2 dosis, en función de la cantidad total diaria de insulina necesaria para el correcto control de la diabetes. Por ello y de manera empírica, cuando el paciente necesita menos de 30 UI de insulina NPH al día se administra en una sola dosis antes del desayuno o la cena, mientras que cuando las necesidades diarias superan esta cantidad se administran dos dosis, antes del desayuno y antes de la cena, distribuyéndola de tal forma que las dos terceras partes de la cantidad total de insulina se administren por la mañana y tercio restante, antes de la cena. (15)

#### **1.3.7.5.4 Vías de administración**

Las principales vías de administración son la subcutánea y la intravenosa

- La vía subcutánea se utiliza generalmente para el tratamiento de base del paciente diabético, independientemente de que sea solo con insulina de acción retardada o mezclada con insulina rápida
- La vía intravenosa se reserva para el tratamiento de las complicaciones agudas hiperglucémicas de la diabetes, por lo que solo se utiliza la insulina de acción rápida, excepto los análogos de insulina. (15)

#### **1.3.7.5.5 Acción**

La acción de la insulina se divide en tres partes: inicio, acción máxima y duración. El inicio es lo que tarda la insulina en empezar a actuar. La acción máxima equivale al período en el que la insulina actúa con mayor intensidad. La duración es el tiempo de acción de la insulina. (2)

La insulina ejerce acciones muy variadas y complejas que, según el tiempo que necesita la hormona para llevarlas a cabo pueden clasificarse en:

- Acciones rápidas, que se producen en segundos, como la estimulación de la entrada a las células de la glucosa, los aminoácidos y el potasio
- Acciones intermedias, que se ejercen en minutos, como la estimulación de la síntesis proteica, inhibición de la proteólisis, la estimulación de la síntesis de triglicéridos o la regulación del metabolismo del glucógeno
- Acciones lentas, que se ejercen en horas, como sus acciones a nivel del material genético de determinadas células, que permiten el aumento del ARNm que codifica la síntesis de determinadas enzimas. (6)

Los órganos o tejidos diana de la insulina son el hígado, el músculo y el tejido adiposo

**Hígado.** La insulina estimula la utilización de glucosa favoreciendo la síntesis de glucógeno y reduciendo la gluconeogénesis, de lo que resulta un descenso de la salida de glucosa desde el hígado. Estimula la síntesis de proteínas y de lípidos e inhibe la formación de cuerpos cetónicos. A largo plazo, estimula la actividad de las enzimas glucolíticas e inhibe las enzimas gluconeogénicas. (6)

**Tejido muscular.** La insulina estimula la entrada de glucosa al interior de la célula por activación del sistema transportador, induce glucógeno-sintetasa, inhibe la fosforilasa y favorece la síntesis de glucógeno. Al mismo tiempo incrementa la entrada de aminoácidos a la célula y su incorporación a proteínas, estimulando la síntesis e inhibiendo el catabolismo de proteínas en el músculo. El efecto total de la insulina es anabólico, pues aumenta la captación de aminoácidos y proteínas en los tejidos y por lo tanto reduce la concentración sanguínea de aminoácidos. La insulina favorece la captación y utilización de los cuerpos cetónicos por el músculo y también estimula la captación muscular de potasio. (6)

**Tejido adiposo.** Favorece el depósito de grasa en el tejido adiposo. Para ello, reduce la lipólisis intracelular mediante la inhibición de la lipasa intracelular; favorece el transporte de glucosa a las células para generar glicerofosfato, necesario para la esterificación de ácidos grasos y formación de triglicéridos, y activa la lipoproteín-lipasa del plasma que al hidrolizar los triglicéridos de las lipoproteínas plasmáticas, proporciona ácidos grasos para su ulterior esterificación dentro de las células. La disponibilidad de ácidos grasos está aumentada, además, por la estimulación de la conversión del piruvato en acetil-CoA.(6)

#### **1.3.7.5.6 Indicaciones**

Es obligada la administración de insulina como tratamiento continuado de la diabetes tipo 1, la CAD, el coma hiperosmolar no cetósico en pacientes con diabetes de tipo 2, la lactacidosis

diabética y la diabetes gestacional. Se ha de emplear también en situaciones especiales de enfermos con diabetes tipo 2, como episodios quirúrgicos, infecciones, pancreatitis y otras descompensaciones agudas. También se aplicará en pacientes con diabetes tipo 2 sin obesidad, cuando la dieta y los hipoglucemiantes orales adecuadamente administrados no basten para obtener un control metabólico correcto. Se ha apreciado que muchos de los pacientes con fallo secundario a las sulfonilureas son pacientes con diabetes de tipo 1 de lento desarrollo. (35)

#### **1.3.7.5.7 Pautas**

Los esquemas de administración de insulina son variables y deben de adaptarse a las condiciones de cada paciente, tanto en tipo de insulina utilizado, como en cantidad y frecuencia. Aunque no existe una pauta patrón, si existen esquemas más frecuentemente utilizados, como se muestran a continuación:

#### **A. Pauta convencional**

##### **A.1. Una dosis**

- Dosis única de insulina intermedia o prolongada en el desayuno , indicada para cuando sólo se pretende mantener al paciente asintomático, evitando las descompensaciones extremas. También puede ser útil en personas mayores (>65 años) que mantengan una glucemia basal aceptable (140 mg/dL), pero que no tengan buen control a lo largo del día. El mayor riesgo de hipoglucemia se presenta en las horas previas a la comida, por lo que debe insistirse en el suplemento de media mañana. No suele controlar bien la hiperglucemia basal.



- Dosis única de insulina intermedia o prolongada antes de acostarse, en aquellos pacientes que presentan Fenómeno del Alba (hiperglucemia basal, no secundaria a hipoglucemia nocturna), bien sola o como terapia combinada con hipoglucemiantes orales. (50)

#### **A.2. Dos dosis**

- Una dosis matutina (antes del desayuno) y otra por la tarde o noche (antes de la merienda o cena) de insulina intermedia; es la más indicada en los pacientes con diabetes tipo 2 que mantienen secreción residual de insulina (reserva pancreática) pero que no tienen buen control metabólico con dieta y fármacos orales.
- Dos dosis de insulina mezcla de acción rápida más acción intermedia; es la más comúnmente indicada para los pacientes con diabetes tipo 1 y aquellos con diabetes tipo 2 sin reserva pancreática. (50)

#### **B. Pauta intensiva**

- Múltiples inyecciones de insulina: se administran 3-4 dosis de insulina rápida antes de las comidas, y además, para mantener el nivel basal, 1-2 dosis de insulina de acción intermedia antes de desayuno y/o cena o una dosis de insulina prolongada antes de acostarse. Es la más indicada en diabéticas embarazadas y en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 en los que el objetivo sea conseguir el más estricto control metabólico.
- Bombas de infusión continua de insulina: se administran con indicaciones similares al régimen de múltiples inyecciones. (50)

#### 1.3.7.5.8 Estrategias para la insulinización y ajuste del tratamiento

Aunque el tratamiento debe individualizarse para cada paciente, de forma orientativa pueden servir las siguientes recomendaciones:

- Elección de la dosis de insulina: los requerimientos de insulina son muy variables, dependiendo del tipo de diabetes, tiempo de evolución, grado de insulín-resistencia, actividad física. El criterio más común es el de tanteo y ajuste progresivo. En general:  
Diabetes tipo 1: 0.4-0.6 UI/Kg/d, se repartirán en 60% antes del desayuno y 40% antes de la cena. Por término medio, para un individuo sobre unos 70 Kg de peso, comenzaremos con 30 UI/d (20 antes del desayuno y 10 antes de la cena).  
Diabetes tipo 2: 0.2-0.3 UI/Kg. Repartir 60% antes del desayuno y 40% antes de la cena.
- El número de inyecciones, se indicará basándose en el grado de control requerido:  
Si es bueno se usarán 2 inyecciones mezcla o multidosis.  
Si es aceptable habrá que utilizar 2 inyecciones intermedia o mezcla  
En caso de que sea regular/malo pero sin síntomas se utilizará una inyección intermedia, prolongada o mezcla
- Es muy recomendable iniciar el tratamiento de forma gradual, sin prisas, comenzando primero con las insulinas intermedias, para más adelante añadir las insulinas rápidas o pasar a las mezclas.
- Cuando con dos dosis de insulina intermedia conseguimos controlar las glucemias preprandiales, pero se observan picos hiperglucémicos tras desayuno y cena, se añade insulina rápida, a la dosis de antes del desayuno o cena. Las proporciones recomendadas oscilan en 20-30% rápida y 70-80% de intermedia, pero evidentemente esto va a depender

de la composición de la dieta del paciente y su distribución a lo largo del día. A título orientativo es útil la siguiente pauta, basada en las glucemias postprandiales:

180-220 mg/dL Insulina mezcla 10/90

220-260 mg/dL Insulina mezcla 20/80

>260 Insulina mezcla 30/70 ó 40/60 ó 50/50

Si se estima oportuno, utilizar mezclas preparadas por el mismo paciente. Una pauta orientativa es añadir 1 UI por cada 30 mg/dL que se supere la cifra de glucemia postprandial que pretendemos conseguir (aproximadamente 140-180 mg/dL)

- Planificar el tratamiento insulínico en relación al horario de comida. Hay que establecer dos constantes que interaccionan: el horario de comidas y el de insulina. Recomendaremos las inyecciones de insulina 20-30 min antes de la comida por lo que es fundamental que los horarios de comidas sean estables y que se hagan tomas intermedias entre las comidas principales. En caso de glucemias preprandiales elevadas (>180 mg/dL) conviene recomendar que la ingesta se realice 45-60 min después de la inyección. Un posible horario de comidas recomendable:

**Desayuno:** 09.00-09.30 h

**Media mañana:** 11.00-11.30 h

**Almuerzo:** 14.00-14.30 h

**Merienda:** 18.00-18.30 h

**Cena:** 21.30-22.00 h

Se puede aconsejar una 6ª toma a las 24.00 h a las personas que tardan en acostarse. Considerar actividad profesional y actividad física.

- Los ajustes en el tratamiento se harán en base a los perfiles glucémicos. Por término general se realizará un perfil glucémico de 4-6 puntos (1-3 puntos preprandiales y postprandiales, a las 2 h, en el mismo día), al menos una vez en semana. La acción de la insulina intermedia de antes del desayuno se reflejará después del almuerzo y antes de la cena fundamentalmente, y la de la insulina intermedia de antes de la cena se reflejará en la madrugada y en el control de antes del desayuno del día siguiente.
- Las modificaciones en el tratamiento insulínico, tanto para subir como para bajar dosis, se recomienda realizarlo suave y lentamente: 1-2 UI cada vez, y esperando a ver la acción en 2-3 controles al menos. Se procurará no realizar ajustes basados en un sólo perfil. Es conveniente esperar varios perfiles antes de realizar el siguiente cambio (2-3 días en inicio de tratamiento y pacientes descompensados, varias semanas en ajustes rutinarios del tratamiento).
- Se cambiará la dosis de una inyección al día cada vez. Iniciar el ajuste tratando de controlar en primer lugar la glucemia basal, cuando ésta esté controlada la de las 2 h después del desayuno, y así lenta y progresivamente, hasta la última glucemia del día.
- Ante la hiperglucemia basal persistente, debemos considerar dos situaciones:

**Fenómeno del Alba:** hiperglucemia matutina secundaria a elevación de glucemia en las últimas horas de la madrugada. Parece que se debe a la mayor producción de somatotropina en la noche, por lo que es un fenómeno muy marcado en niños y adolescentes. Se puede tratar de corregir retrasando la administración de la insulina isofánica de la noche o bien aumentando la dosis de insulina de antes de la cena o se retrasará a la hora de acostarse.

**Fenómeno de Somogy:** hiperglucemia matutina secundaria a hipoglucemia en la madrugada (3-5 h). Este efecto se puede producir por un exceso de acción de la insulina normal de la noche, que produce una hipoglucemia de madrugada, que es compensada por el hígado mediante la producción de glucosa mediada por una hormona anti-insulínica (glucagón, cortisol, epinefrina o somatotropina). Aunque no es demasiado específico, este fenómeno suele ir acompañado de alguna sintomatología de la hipoglucemia nocturna, como sudores en la cama, pesadillas o despertar con temblores. Para confirmar su existencia es necesaria la determinación de la glucemia entre las 2 y las 4 de la madrugada y si se comprueba, habrá que reducir la dosis de insulina de antes de la cena.

- Glucotoxicidad: debemos tener en cuenta que la hiperglucemia crónica produce dos situaciones adversas:

Efecto tóxico sobre la célula  $\beta$ : lleva a una menor secreción de insulina ante el aumento de glucemia

Efecto tóxico sobre los receptores periféricos: produce una menor respuesta de los mismos a la acción de la insulina (insulinorresistencia)

Esta glucotoxicidad desaparece progresivamente cuando se alcanzan cifras de glucemia próximas a la normalidad, disminuyendo por tanto las necesidades diarias de insulina, por lo que puede haber peligro de hipoglucemia, si nos olvidamos de ello y no hacemos los pertinentes ajustes en el tratamiento

- Hiperglucemias: si se presentan antes del almuerzo o la cena se podrían solucionar corrigiendo la transgresión dietética o bien ajustando las dosis de insulina de manera progresiva.
- Hiperglucemias posprandiales: suelen ser debidas a que se arrastran hiperglucemias

preprandiales o a una transgresión dietética.(50)

- Una persona con DM2 requiere insulina en forma transitoria para el manejo de la descompensación metabólica severa causada por enfermedad intercurrente. Se entiende por enfermedad intercurrente toda patología aguda que presente la persona con diabetes y que no sea causada por su problema de base. Una persona con DM2 puede requerir insulino terapia para contrarrestar el efecto de medicamentos que alteran la glucemia como ocurre cuando se utiliza tratamiento sistémico con dosis terapéuticas de un glucocorticoide. Algunos medicamentos como inmunosupresores, inhibidores de proteasa y antineoplásicos pueden también causar un grado de descompensación tal que amerite la insulino terapia. Una persona con DM2 puede requerir insulina en forma transitoria durante una cirugía mayor que requiera anestesia general y especialmente cuando la glucemia está por encima de 180 mg/dL después de suspender los fármacos orales para el manejo de la diabetes. Una mujer con DM2 puede requerir insulina durante el embarazo si su diabetes no se controla con dieta y ejercicio.
- Una persona con DM2 requiere insulina en forma definitiva cuando no logra alcanzar la meta de control glucémico con los CTEV y el uso adecuado y suficiente de los antidiabéticos orales disponibles, lo que indica que tanto su producción como su reserva de insulina se han reducido a un nivel crítico y la célula  $\beta$  no responde al estímulo de los fármacos con acción secretagoga.

Las siguientes características permiten asumir que una persona con DM2 ha llegado a la etapa insulino requeriente:

- Incapacidad para obtener y mantener niveles glucémicos adecuados y por ende una HbA1c en la meta preestablecida a pesar de recibir dosis máximas de dos o más fármacos antidiabéticos.

- Control glucémico inadecuado en presencia de pérdida acelerada de peso y/o un peso cercano al deseable
- Tendencia a la cetosis
- Aparición de una enfermedad crónica concomitante que cause descompensación de la diabetes en forma directa o a través del tratamiento
- Identificación de una causa secundaria durante el curso de la diabetes que comprometa severamente la acción y/o producción de insulina
- En casos de contraindicación para los ADOs, como IR o hepática. (35)

#### **1.3.7.5.9 Puntos de inyección**

La administración de casi todas las insulinas puede realizarse en inyección subcutánea, intramuscular y endovenosa. Si bien, las retardadas no admiten esta última vía de administración.

La forma más frecuente es la de administración subcutánea, que se realiza mediante un pinchazo dejando que la aguja penetre en la zona subcutánea: entre la piel y la capa muscular. Las zonas idóneas para esta administración son el vientre, los glúteos, los laterales de los muslos, y los laterales de los brazos. (50)

#### **1.3.7.5.10 Mecanismos de administración**

Se dispone de 5 formas de administración de la insulina:

- Las jeringas de insulina: para utilizar con los clásicos viales de insulina, disponibles en concentraciones de insulina de 40 UI/mL (U-40).

- Las plumas: son mecanismos automatizados de inyección. Funcionan con cartuchos recambiables de insulina, que sólo existen para concentraciones de insulina de 100 UI/mL (U-100).
- Las jeringas precargadas: son sistemas similares a las plumas, con la característica de que ya vienen cargadas y son desechables. Constituyen algo así como una mezcla de vial y jeringa en una pieza. Vienen preparadas con insulina humana a concentración de 100 UI/mL.
- Inyectores (tipo Jet): administran la insulina forzando su entrada a través de la piel mediante aire a gran presión. La acción de la insulina administrada de esta forma es más precoz y de menor duración que la administrada por inyección.
- Bombas de infusión continua de insulina subcutánea: administran insulina rápida mediante un ritmo basal continuo, pudiendo programarse bolos de inyección preprandiales. Requiere alta motivación por parte del paciente y un perfecto entrenamiento en técnicas de autocontrol. (50)

#### **1.3.7.5.11 Factores que afectan al inicio y a la duración de la insulina**

- Vía de administración: la vía intravenosa es más rápida que la intramuscular y subcutánea
- Factores que afectan al aclaramiento de la insulina:  
Función renal: la disminución de la función renal, disminuye el aclaramiento de insulina.  
Anticuerpos antiinsulina: los anticuerpos antiinsulina se unen a la insulina retrasando y prolongando el efecto de la misma  
Función tiroidea: el hipertiroidismo aumenta el aclaramiento de insulina pero también aumenta la acción de la insulina, dificultando su control.



- Factores que afectan a la absorción subcutánea de insulina:

La absorción es superior en el abdomen, intermedia en el brazo y más lenta en la cadera y muslos.

Temperatura: el calor aumenta la absorción.

Masaje local: el masaje de 30 min aumenta la absorción

Tabaco: el tabaco (vasoconstricción) disminuye la absorción

Lipohipertrofia: la lipohipertrofia disminuye la absorción

Ejercicio: realizar ejercicio a la hora siguiente a la inyección, acelera su absorción

Tipo inyectores: con pluma la absorción es superior

Preparación de la insulina: las formas solubles se absorben más rápidamente

Concentración de insulina: las preparaciones más diluidas se absorben más rápidamente

Dosis de insulina: dosis más bajas de insulina se absorben más rápidamente. (50)

### **1.3.8 Control clínico y metabólico**

El control de la DM elimina los síntomas, evita las complicaciones agudas y disminuye la incidencia y progresión de las complicaciones crónicas microvasculares. Para lograr un buen control de la DM2 se deben alcanzar metas establecidas para los parámetros que contribuyen a establecer el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas como la glucemia y la hemoglobina glicosilada, los lípidos, la presión arterial y las medidas antropométricas relacionadas con la adiposidad. Se debe tener en cuenta que para la mayoría de estos parámetros no existe un umbral por debajo del cual se pueda asegurar que la persona con diabetes nunca llegará a desarrollar complicaciones.

Se han colocado como niveles adecuados aquellos con los cuales se ha logrado demostrar reducción significativa del riesgo de complicaciones crónicas y por lo tanto se consideran de bajo riesgo. Niveles inadecuados son aquellos por encima de los cuales el riesgo de complicaciones es alto. (35)

### **1.3.9 Métodos para evaluar el control de la glucemia**

#### **a. Automonitoreo**

El automonitoreo en sangre capilar utilizando tirillas reactivas y un glucómetro para su lectura es el método ideal. Su resultado se suele identificar como "glucometría" para diferenciarlos de la glucemia medida en el laboratorio. Se recomienda hacer glucometrías diarias y a diferentes horas (pre y/o postprandiales) según criterio médico. El automonitoreo es especialmente útil para conocer el comportamiento de la glucemia en los períodos postprandiales y en las horas de la tarde y la noche, cuando el paciente no tiene acceso fácil al laboratorio. (35)

#### **b. Monitoreo en el laboratorio**

Toda persona con DM2 que no pueda practicar el automonitoreo debería medirse la glucemia una vez por semana o al menos una vez por mes. Se puede requerir una frecuencia mayor si no se logra un control adecuado, lo cual puede ser un motivo para recurrir al automonitoreo. (35)

#### **c. Monitoreo ambulatorio continuo**

Es una forma de conocer las variaciones de la glucemia durante 24 h y hasta por 3 días, mediante la colocación de un sensor que mide la glucosa en el líquido intersticial y la convierte en valores equivalentes de glucemia. El equipo necesario para poder efectuar la medición y el almacenamiento de los datos tiene un costo alto, por lo cual su utilización es limitada. Puede ser especialmente útil en personas con diabetes lábil, con insulino terapia intensiva de difícil ajuste y/o con hipoglucemias frecuentes y asintomáticas. (35)

Se debe motivar a toda persona con DM2 para que utilice el automonitoreo regularmente y se debe apoyar todo esfuerzo tendiente a facilitar la disponibilidad de glucómetro y tirillas al menor costo posible. (35)

El automonitoreo es indispensable en las personas con DM2 embarazadas y/o que están utilizando insulina. En las personas que están en tratamiento con antidiabéticos orales, la frecuencia depende de la estabilidad e intensidad del manejo. Se recomienda mínimo una vez a la semana y se debe intensificar cuando:

Se inicia un nuevo tratamiento

Se cambia la medicación o la dosis

La HbA1c se encuentra por fuera de la meta

Se presenta una enfermedad intercurrente

Se presentan hipoglucemias frecuentes y/o sin aviso. (35)

### **1.3.10 Prevención**

La prevención de la diabetes y sus complicaciones implica un conjunto de acciones adoptadas para evitar su aparición o progresión. Esta prevención se puede realizar en tres niveles:

- Prevención primaria

Tiene como objetivo evitar la enfermedad. En la práctica, es toda actividad que tenga lugar antes de la manifestación de la enfermedad con el propósito específico de prevenir su aparición. Se proponen dos tipos de estrategias de intervención primaria:

- 1) En la población general para evitar y controlar el establecimiento del síndrome metabólico como factor de riesgo tanto de diabetes como de enfermedad

cardiovascular. Varios factores de riesgo cardiovascular son potencialmente modificables tales como obesidad, sedentarismo, dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo y nutrición inapropiada.

- 2) En la población que tiene un alto riesgo de padecer diabetes para evitar la aparición de la enfermedad. Se proponen las siguientes acciones:

Educación para la salud principalmente a través de folletos, revistas, boletines, etc.

Prevención y corrección de la obesidad promoviendo el consumo de dietas con bajo contenido graso, azúcares refinados y alta proporción de fibra

Precaución en la indicación de fármacos diabetogénicos como son los corticoides

Estimulación de la actividad física

- Prevención secundaria

Se hace principalmente para evitar las complicaciones, con énfasis en la detección temprana de la diabetes como estrategia de prevención a este nivel.

Tiene como objetivos:

Procurar la remisión de la enfermedad, cuando ello sea posible.

Prevenir la aparición de complicaciones agudas y crónicas

Retardar la progresión de la enfermedad.

Las acciones se fundamentan en el control metabólico óptimo de la diabetes.

- Prevención terciaria

Está dirigida a evitar la discapacidad funcional y social y a rehabilitar al paciente discapacitado.

Tiene como objetivos:

Detener o retardar la progresión de las complicaciones crónicas de la enfermedad

Evitar la discapacidad del paciente causada por etapas terminales de las complicaciones como IR, ceguera, amputación, etc.

Impedir la mortalidad temprana

Las acciones requieren la participación de profesionales especializados en las diferentes complicaciones de la diabetes. (35)

## **1.4 ENSAYOS DE LABORATORIO**

### **1.4.1 Glucosa en sangre**

El nivel de glucosa en sangre también se denomina glucosa en suero y glucemia. La cantidad de glucosa que contiene la sangre se mide en mmol/L o en mg/dL. Normalmente, el nivel de glucosa en sangre se mantienen dentro de límites estrechos a lo largo del día (72-145 mg/dL; 4-8 mmol/L). Sin embargo, sube después de las comidas y es más bajo por la mañana antes del desayuno. Las personas con diabetes se caracterizan por tener niveles de glucosa más altos de lo normal. (44)

Mediante un mecanismo de retroalimentación, la insulina y el glucagón regulan la glucemia. En estado de ayuno la glucemia es baja. En respuesta a ello se secreta glucagón. El glucagón hace que la glucemia aumente. Tras la ingesta, los niveles de glucosa aumentan y se secreta insulina. La insulina hace que pase al interior de las células y se metabolice en glucógeno, aminoácidos y ácidos grasos y los niveles de glucemia disminuyen. Muchas otras hormonas como los adrenocorticosteroides, la corticotropina, la epinefrina y la tiroxina, también pueden afectar al metabolismo de la glucosa. (23)

Los niveles séricos de glucosa se deben evaluar en función de la hora del día en que se determinan. En general los aumentos verdaderos de glucosa indican diabetes mellitus; sin embargo se debe saber que existen muchas otras causas de hiperglucemia. Si se sospecha la presencia de diabetes debido a los niveles sanguíneos altos en ayunas, se puede realizar pruebas de hemoglobina glicosilada o de tolerancia a la glucosa. (23)

Los factores que pueden modificar los resultados son:

- Algunas situaciones de estrés (por ejemplo, anestesia general, ACV, infarto de miocardio) pueden producir una disminución de los niveles séricos de glucosa
- La mayoría de líquidos intravenosos, contienen dextrosa, que se convierte rápidamente en glucosa. Por tanto la mayoría de los pacientes que se administran líquidos intravenosos presentarán niveles altos de glucosa
- Muchas embarazadas presentan cierto grado de intolerancia a la glucosa. Si es significativo se conoce como diabetes gestacional
- Entre los fármacos que pueden producir un aumento de los niveles se encuentran: antidepresivos (tricíclicos),  $\beta$ -bloqueantes adrenérgicos, corticosteroides, infusión intravenosa de dextrosa, dextrotiroxina, diazoxida, diuréticos, epinefrina, estrógenos, glucagón, isoniazida, litio, fenotiazinas, fenitoína, salicilatos (toxicidad aguda), triamtereno.
- Entre los fármacos que pueden producir una disminución de los niveles se encuentran: acetaminofeno, etanol, esteroides anabólicos, clofibrato, disopiramida, gemfibrozil, IMAOs, pentamidina, propanolol, tolazamida y tolbutamida. (23)

#### **1.4.1.1 Métodos para determinar glicemia**

- Métodos Enzimáticos - colorimétricos (glucosa oxidasa-peroxidasa)
- Métodos enzimáticos. (39)

#### **1.4.2 Hemoglobina glicosilada**

La hemoglobina es una proteína que se encuentra en los glóbulos rojos de la sangre (hematíes) y sirve para aprovisionar de oxígeno al resto de nuestras células y tejidos. Esta proteína se une a la glucosa circulante por el torrente sanguíneo. El porcentaje de proteína unida a la glucosa es lo que se denomina hemoglobina glicosilada. Cuanto mayor es la cantidad de glucosa en sangre, más se une a las proteínas y su porcentaje de unión indica cual ha sido la cantidad media o promedio de glucosa circulante durante el tiempo de vida de los hematíes (90-120 días), por tanto su cuantificación nos puede indicar el cumplimiento del tratamiento o el grado de control de la diabetes durante ese período de tiempo. (38) (54)

La hemoglobina glicosilada tiene varias fracciones (HbA1a, HbA1b, y HbA1c) y de ellas, la más estable, la que tiene una unión con la glucosa más específica es la fracción HbA1c. El resultado es expresado en porcentaje (%), sin embargo, este dependerá del método utilizado en el laboratorio.

El porcentaje de glicosilación es proporcional al tiempo y a la concentración de glucosa, los glóbulos sanguíneos más viejos tendrán un mayor porcentaje de hemoglobina glicosilada y aquellas personas mal controladas tendrán un mayor porcentaje en su resultado. Por el contrario, aquellas personas que han mantenido un buen control metabólico, vigilado y controlado tendrán un porcentaje de hemoglobina glicosilada en valores más cerca a los normales. (38)

La HbA1c es la unión no enzimática cetona-amina/aldehído-amina que ocurre entre la hemoglobina y la glucosa durante la vida del eritrocito. Esta fracción de la HbA1c corresponde a un pequeño porcentaje de la hemoglobina total de los individuos normales (5%), sin embargo en los enfermos diabéticos se puede incrementar 2 o 3 veces su concentración, por esta característica, la HbA1c se ha tomado como un indicador del grado de control en la diabetes mellitus y se ha recomendado como un recurso en la evaluación del paciente diabético. (54)

Esta prueba proporciona información para valorar el tratamiento de la diabetes, es útil para determinar el tratamiento de la diabetes juvenil con cetoacidosis aguda y ayuda a vigilar el control de la glucemia en la diabetes más leve. Asimismo, sirve para establecer el tratamiento que se debe utilizar (hipoglucemiantes orales, insulina). (54)

Resulta especialmente útil en determinados grupos de pacientes: niños diabéticos, diabéticos con umbral renal anormal para glucosa, diabéticos insulino dependientes inestables cuya glicemia varía considerablemente cada día, diabéticos tipo 2 que se embarazan e individuos quienes, antes de sus citas, cambian sus hábitos para que su control metabólico se aparente mejor. (54)

La prueba de hemoglobina glicosilada es muy importante, sin embargo no puede sustituir al monitoreo de glucemias, ya que ésta no puede medir su control diario y por lo tanto no le permite ajustar sus dosis de medicamentos orales, de insulina, de actividad física, de ingesta de alimentos en el día a día. Por lo tanto, realizar un autocontrol glucémico de manera periódica e inteligentemente en sus decisiones, permite obtener un buen control glucémico el cual será reflejado con el porcentaje de HbA1c obtenido. (38)

La HbA1c valora el éxito del tratamiento antidiabético; permite comparar y comprobar la eficacia de los nuevos tratamientos; nos posibilita determinar la duración de la hiperglucemia y a su vez individualizar los regímenes del control antidiabético. (38)

Cualquier persona a la que se le diagnostica la diabetes se le debe medir su nivel de HbA1c. Posteriormente, su frecuencia de medición deberá analizarse individualmente. Por norma, se recomienda realizarla al menos dos veces al año y más frecuentemente (cada 3 o 4 meses) si no se tienen bajo control los niveles de glucemia o también cuando se realizan cambios en el tratamiento. (38)



La prueba se determina en sangre y tiene la ventaja de que la muestra se puede extraer en cualquier momento, ya que su resultado no resulta afectado por variaciones a corto plazo (por ejemplo: ingesta de alimento, ejercicio, estrés, etc.). (38)

Para su correcta valoración debe tenerse en cuenta que los valores de HbA1c pueden aumentar en las siguientes circunstancias:

- IR crónica
- Esplenectomía
- Hipertrigliceridemia
- Ingesta importante de alcohol
- Toxicidad por plomo y opiáceos
- Tratamiento con salicilatos en dosis elevadas
- Toma de grandes cantidades de vitamina C y E

Así mismo puede disminuir en casos de:

- Anemia hemolítica y ferropénica
- Hemorragias
- Transfusiones
- Flebotomías
- Embarazo

Su valor normal oscila entre 4 y 7%. No hay unas cifras idénticas sobre los valores normales de hemoglobina glicosilada. El resultado varía según las técnicas utilizadas, se puede considerar que los valores hasta un 7% reflejan un buen control de la enfermedad, regular hasta un 8,5% y deficiente por encima de este valor. (3) (10)

De esta forma cuando la HbA1c media anual es 1,7 veces mayor que el límite superior (aproximadamente el 12%), se producen complicaciones en la mayoría de casos. Se considera que cuando su valor es superior al 7% en 2 determinaciones consecutivas se debe considerar un cambio en la estrategia de tratamiento de la diabetes. (3)

La diabetes no estará causando daños en el organismo, cuando la hemoglobina glicosilada es mantenida por debajo de 7%. Sin embargo, cualquier disminución que se logre es benéfica; de hecho, hay estudios que indican que por cada 1% de HbA1c, que se logre descender, se disminuye hasta en un 35% el riesgo de presentar complicaciones microvasculares. (38)

Tener valores normales o casi normales de HbA1c reducirá las complicaciones que todo paciente diabético puede llegar a tener, como es la IR, ceguera, neuropatía, enfermedad coronaria, etc. Es de suma importancia que el diabético sepa qué tan bien se encuentra en su tratamiento. Es necesario que el paciente tenga un gran conocimiento de su enfermedad para así poder llegar a tener un mejor control siguiendo un control metabólico estricto y cuidados apropiados de su salud y retardar la aparición de dichas complicaciones. (53)

**Cuadro N°2** Correlación de HbA1c con niveles de glicemia

<b>HbA1c (%)</b>	<b>GLICEMIA PROMEDIO (mg/dl)</b>
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

**Fuente:** Standards of Medical Care in Diabetes 2009. (48)

#### **1.4.2.1 Métodos de determinación de HbA1c**

- Métodos cromatográficos (HPLC, cromatografía de intercambio iónico, Cromatografía de afinidad)
- Métodos inmunológicos con lectura por turbidimetría
- Electroforesis. (40)

#### **1.4.3 Péptido C**

El péptido C, como la insulina, se produce en el páncreas. Ambas se generan simultáneamente de un compuesto denominado "proinsulina". La insulina es la encargada de regular los niveles de glucosa en el cuerpo. (40)

Después de una comida, nuestro cuerpo descompone los alimentos que ingerimos para convertirlos en glucosa y otros nutrientes, que luego son absorbidos por el flujo sanguíneo en el tracto gastrointestinal. Los niveles de glucosa en sangre aumentan después de haber comido y desencadenan la producción de insulina en el páncreas, la cual se libera en el torrente sanguíneo. Al liberarse la insulina, también se libera el péptido C. (40)

La insulina actúa como una llave que abre las puertas de las células y permite la entrada de la glucosa. Sin insulina, la glucosa no puede penetrar en las células y, por lo tanto, debe permanecer en el flujo sanguíneo. El péptido C, por otro lado, no tiene ningún efecto sobre el nivel de azúcar en sangre. Sin embargo, cumple una función importante como indicador de la producción de insulina, dado que el páncreas suele liberar la misma cantidad de péptido C y de insulina. (40)

En general, los niveles elevados del péptido C están relacionados con el aumento en la producción de insulina, mientras que los niveles bajos del péptido C indican una disminución en la producción de insulina. El péptido C, se mide para establecer la diferencia entre la insulina producida por el

cuerpo y la insulina inyectada en el organismo. El método usado para determinar péptido C es inmunoanálisis. (34) (40)

El análisis del péptido C suele indicarse para determinar cuánta insulina está produciendo el páncreas. Esta información es útil por los siguientes motivos:

- Puede ayudar a los médicos a notar la diferencia entre la diabetes tipo 1 y la tipo 2. En la diabetes tipo 1, el páncreas no produce insulina o péptido C (o produce muy poco de ambos). En la diabetes tipo 2, los niveles del péptido C suelen ser normales o elevados, ya que el páncreas se esfuerza por superar la resistencia a la insulina (cuando el tejido se vuelve menos sensible a los efectos de la insulina) produciendo más insulina.
- Puede ser útil para encontrar la causa de la hipoglucemia, incluyendo el uso incorrecto de medicamentos para la diabetes. (40)

#### **1.4.3.1 Valores de referencia**

De 0.5 a 2.0 ng/mL

Los valores del péptido C se interpretan con base en el nivel de glucemia. El péptido C es una señal de que el cuerpo está produciendo insulina. Los valores bajos indican que el páncreas no está produciendo o está produciendo poca insulina. (34)

En plasma, las concentraciones de insulina y de péptido C son equimolares o idénticas. El péptido C se produce equimolarmente que la insulina endógena producida, porque la insulina y el péptido C constituyen las 2 partes de la proinsulina, que es la insulina antes de que ésta salga del páncreas. Cuando se segrega la insulina, el péptido C se separa irreversiblemente de la insulina. (47)

La vida media de la insulina endógena en la sangre es de 5.2 min, mientras que la vida media del péptido C es de 20-30 min. La insulina está metabolizada por el hígado, mientras que el péptido C no está metabolizado hepáticamente, sino por los riñones. (47)

Es prácticamente imposible medir la cantidad de insulina segregada, porque desaparece tan rápido de la sangre. En cambio, por esa diferencia de duración de vida media y ruta de metabolismo, se puede medir el péptido C con más facilidad porque queda presente durante un tiempo más largo y porque la cantidad de péptido C es idéntica a la de la insulina que ya desapareció minutos antes. (47)

## **CAPÍTULO 2**

### **2. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN**

La presente investigación se realizó en el Hospital Provincial General Docente Riobamba, tanto con los diabéticos así como también en el laboratorio clínico de esta institución

#### **2.1 MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS**

##### **2.1.1 MATERIAL BIOLÓGICO**

- Muestras de sangre de pacientes diabéticos

##### **2.1.2 MATERIALES DE LABORATORIO**

- Guantes
- Mandil
- Agujas para vacutainer
- Cápsula
- Torundas de algodón con alcohol
- Torniquete
- Tubos tapa roja

- Tubos tapa lila
- Micropipeta
- Puntas azules

### **2.1.3 Equipos**

- Centrifuga
- Analizador por espectrofotometría (SIEMENS, Dimension RxL)
- Analizador por Inmunoquimioluminiscencia (DCP, IMMULITE 2000)

### **2.1.4 Reactivos**

- Reactivo para determinación de Glicemia
- Reactivo para determinación de Hemoglobina glicosilada
- Reactivo para determinación de Péptido C
- Agua destilada

## **2.2 METODOLOGÍA**

### **2.2.1 MÉTODOS**

#### **2.2.1.1 DETERMINACIÓN DE GLUCOSA**

##### **Uso previsto**

El método GLU utilizado en el sistema de química analítica, es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de la glucosa en suero, plasma, orina y líquido cefalorraquídeo

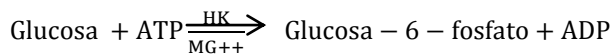
### Resumen

El método de glucosa es una adaptación del método hexocinasa-glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, presentado como un método de laboratorio clínico general por Kunst y Cols. Este método es más específico que los métodos de reducción generales y generará resultados inferiores a los obtenidos mediante dichos métodos de reducción.

El método de hexocinasa es el método de referencia generalmente aceptado para medir el nivel de glucosa. Las mediciones de los niveles de glucosa se utilizan en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono como diabetes mellitus, hipoglucemia neonatal e insulinoma.

### Principios del procesamiento

La hexocinasa (HK) cataliza la fosforilación de glucosa mediante adenisina-5-trifosfato (ATP) para formar glucosa-6-fosfato que se oxida para formar 6-fosfogluconolactona por la glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (G-6-PDH) con la reducción simultánea de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP). Un mol de NADP se reduce a un mol de NADPH por cada mol de glucosa presente. La absorbancia debida al NADPH (y por tanto la concentración de glucosa) se determina mediante una técnica de punto final bicromática (340 y 383 nm)





### 2.2.1.2 DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA

#### Uso previsto

El análisis de HbA1c utilizado en el sistema de química clínica, es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa del porcentaje de HbA1c en sangre humana completa con anticoagulante. Las mediciones de los niveles de HbA1c son eficaces para realizar un seguimiento del control de glucosa a largo plazo en pacientes afectados con diabetes mellitus.

#### Resumen

El eritrocito humano es totalmente permeable a la glucosa, que se puede combinar de manera no enzimática con la hemoglobina para formar HbA1c. Esta reacción no enzimática entre el grupo alfa-amino de la valina N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina y la glucosa forma una aldimina inestable o producto intermedio de base de Schiff (fracción lábil). Esta reacción es lenta y reversible y se produce a una velocidad proporcional a la concentración de glucosa en sangre. El producto intermedio de aldimina sufre posteriormente una reordenación irreversible de Amadori para formar el producto cetoamina 1-glucofruovalina. Dado que la reacción depende de la concentración de los reactantes, el grado de glicosilación (registrado como porcentaje de HbA1c) es proporcional a la concentración media de glucosa en sangre respecto al intervalo de vida circulante de la hemoglobina en el glóbulo rojo (aproximadamente 120 días)

La utilidad de las medidas del porcentaje de HbA1c se demostró en el DCCT. Un importante descubrimiento en este estudio fue la correlación directa que existe en el control glucémico y la respuesta del paciente con respecto a las complicaciones a largo plazo sufridas por el paciente. Los pacientes con un mejor control glucémico (es decir, un menor HbA1c) mostraron un pronóstico considerablemente mejor respecto a las complicaciones microvasculares, incluidas la neuropatía, la retinopatía y la nefropatía

### **Principios del procesamiento**

El análisis de HbA1c mide tanto la HbA1c como la hemoglobina. La medición de HbA1c se basa en el principio del inmunoensayo de inhibición turbidimétrico y la medición de la hemoglobina total se basa en la modificación de la reacción de hematina alcalina. A partir de los valores obtenidos para cada uno de estos dos analitos (en g/dL), se calcula y se registra el nivel de hemoglobina total glicosilada como %HbA1c. El resultado final de %HbA1c se estandariza según los resultados obtenidos en el DCCT.

No es necesario realizar un pretratamiento para retirar la fracción lábil, ya que únicamente se detecta la forma HbA1c que ha sufrido la reordenación de Amadori. Este análisis mide todas las variantes de la hemoglobina que están glicadas en el N-terminal de la cadena beta y tienen epítomos idénticos al de la HbA1c.

### **Medición de la hemoglobina total**

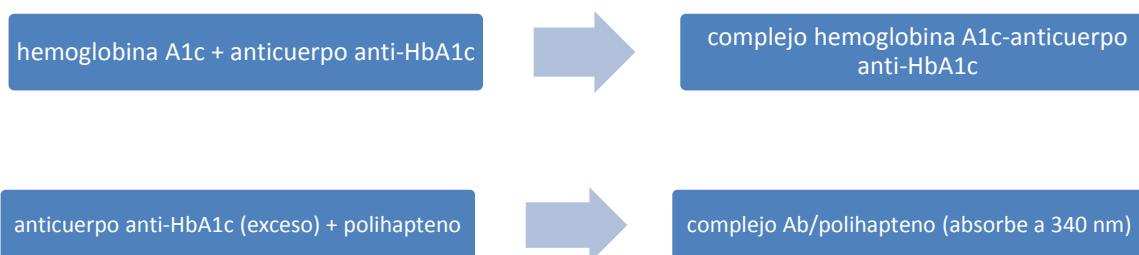
Se añade una muestra de sangre completa a la primera cubeta, que contiene el reactivo lisante. Este reactivo lisa los glóbulos rojos y convierte simultáneamente la hemoglobina liberada de un derivado que tiene en espectro de absorbancia característico. A continuación, una alícuota de la sangre completa lisada se transfiere de la primera cubeta a la segunda cubeta donde se mide la concentración de hemoglobina total a 405 nm y 700 nm.



### **Medición de hemoglobina A1c**

La misma alícuota de sangre completa lisada se ha transferido de la primera cubeta a la segunda cubeta para la medición de Hb también se utiliza para la medición de HbA1c. La segunda cubeta

contiene un anticuerpo anti-HbA1c en un reactivo tamponado. La HbA1c de la muestra reacciona con el anticuerpo anti-HbA1c para formar un complejo soluble antígeno-anticuerpo. A continuación se añade a esta cubeta un reactivo polihapteno que contiene varios epítopos HbA1c. El polihapteno reacciona con el exceso de anticuerpo (libres) anti-HbA1c y forma un complejo insoluble anticuerpo-polihapteno. La velocidad de esta reacción se mide por turbidimetría a 340 nm y en blanco a 700 nm, y es inversamente proporcional a la concentración de HbA1c en la muestra.



(29)

### 2.2.1.3 DETERMINACIÓN DE PÉPTIDO C

#### Utilidad del análisis

Para la medida cuantitativa de péptido C en suero, plasma heparinizado u orina, para su uso en diagnóstico *in vitro* como ayuda en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con secreción anormal de insulina

#### Resumen y explicación del test

El péptido C humano es una cadena de 31 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 3020 daltons. Metabólicamente inerte, se origina en las células  $\beta$  del páncreas como un subproducto del corte enzimático de la proinsulina. Es este proceso la insulina y el péptido C se separan a partir de la prohormona y se secretan a la circulación portal en

concentraciones equimolares. En este hecho redunda el interés clínico de la determinación en plasma del péptido C.

Con limitaciones los niveles de péptido C pueden ser utilizados como un índice valorable de secreción de insulina. Así se esperaran bajos niveles de péptido C cuando la secreción de insulina se vea disminuida, como en el caso de una diabetes insulino dependiente o suprimida como en una respuesta normal a la administración de insulina exógena mientras que valores altos de péptido C pueden ser resultado de un incremento de actividad de las células  $\beta$  como se observa en los insulinomas.

Por consiguiente, en el diagnóstico diferencial de hipoglucemia, las determinaciones de péptido C pueden ser utilizadas junto a las medidas de insulina como un índice de actividad pancreática en el test clásico de 72 h en ayuno, y como único indicador de la actividad pancreática cuando la insulina por si sola es administrada para comprobar el grado de supresión. Además la autoadministración encubierta de insulina puede ser prácticamente descartada como causa de una hiperinsulinemia cuando se encuentran niveles altos de péptido C.

Normalmente, en pacientes que llevan a cabo un tratamiento, se encuentran anticuerpos anti-insulina circulantes, esto puede interferir con los inmunoensayos de insulina, haciendo imposible en este contexto la cuantificación de insulina para comprobar la actividad residual de las células  $\beta$  incluso cuando el tratamiento haya sido suspendido temporalmente. Por tanto, las cuantificaciones de péptido C pueden ser utilizadas como una alternativa en este contexto, para proporcionar información adicional a la historia natural de una diabetes insulino dependiente, para monitorizar indirectamente la secreción de insulina en presencia de anticuerpo anti-insulina y para ayudar a establecer un adecuado programa de tratamiento.

El péptido C también puede ser utilizado como un medio adicional para evaluar la tolerancia a la glucosa y los test de glibenclamida-glucosa

### **Principio del test**

El péptido C es un ensayo inmunométricoquimioluminiscente en fase sólida. La fase sólida (bola) está recubierta con anticuerpo monoclonal murino anti-péptido C. La fase líquida consiste en fosfatasa alcalina (de intestino bovino) conjugada con anticuerpo monoclonal murino anti-péptido C en solución tampón.

La muestra del paciente y el reactivo se incuban junto a la bola recubierta 30 min. Durante ese tiempo, el péptido C de la muestra forma complejos tipo sándwich con el anticuerpo monoclonal murino anti-péptido C de la bola y el enzima conjugado con anticuerpo monoclonal murino anti-péptido C del reactivo. Después la muestra del paciente y el conjugado enzimático no unidos se eliminan mediante lavados por centrifugación. Finalmente se añade el sustrato quimioluminiscente al tubo de reacción que contiene la bola generándose una señal proporcional a la enzima unida. (9)

## **2.2.2 TÉCNICAS**

### **2.2.2.1 INFORMACIÓN A PACIENTES**

Para realizar la investigación con el grupo de diabéticos del Hospital Provincial General Docente Riobamba fue necesario proporcionarles información acerca de su enfermedad mediante una breve conferencia recalcando la importancia de su control y realización de análisis de sangre.

### **2.2.2.2 TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE MEDIANTE VENOPUNCIÓN**

- Los pacientes deben estar con un ayuno de 8 h
- El paciente debe estar sentado
- Rotular los tubos (tapa roja y lila) con los nombres del paciente
- Poner la aguja en la capsula ajustándola lo suficiente

- Se le pedirá al paciente que haga un puño para que las venas resalten y se hagan palpables
- Seleccionar la vena o lugar de la punción, generalmente se prefieren las venas de la fosa antecubital, en particular la cubital interna y la cefálica, es decir aquellas que se encuentran en el pliegue interno del codo. Pero puede ocurrir que se escojan otras venas, ubicadas en muñeca, tobillo o incluso la mano
- Limpiar la zona de la punción con alcohol isopropílico al 70 % embebido en una torunda de algodón. Se deja que seque la zona y no se la vuelve a tocar hasta después de realizada la punción
- Aplicar una banda elástica (torniquete) alrededor de la parte superior del brazo con el fin de aplicar presión en el área y hacer que la vena se llene de sangre, es importante que este torniquete no permanezca más allá de lo estrictamente necesario, lo cual suele ser un minuto o cuando mucho dos
- Sujetar el brazo del paciente
- Introducir suavemente la aguja en la vena con el bisel hacia arriba y recoger la sangre en los tubos
- Cuando comience a fluir la sangre, se debe liberar el torniquete
- Cuando se haya extraído toda la sangre necesaria, se le solicitará al paciente que relaje el puño y que no bombee con la mano
- Extraer la aguja
- Presionar suavemente el lugar de la punción con un algodón estéril sobre la zona de la punción, se retira la aguja, y se realiza la presión necesaria por un tiempo prudente hasta que ya no exista salida de sangre
- Agitar suavemente la sangre con anticoagulante (tubo tapa lila)

### **2.2.2.3 PREPARACIÓN DE MUESTRAS**

- Se debe evitar la hemólisis de la muestra de sangre tratando de no realizar movimientos bruscos
- La muestra de sangre obtenida en el tubo tapa roja se debe dejar en reposo hasta obtención completa del coagulo y se lleva a la centrifuga por 10 min para separar el suero y realizar la determinación de glucosa y péptido C
- La muestra de sangre obtenida en el tubo tapa lila dejarlo en el homogenizador para proceder a la determinación de hemoglobina glicosilada
- Pipetear las muestras (suero, en el caso de determinación de glucosa y péptido C y sangre completa en el caso de determinación de hemoglobina glicosilada) colocándolas en copas

### **2.2.2.4 Análisis de muestras**

- Efectuar la calibración respectiva en los equipos analizadores (Siemens para determinación de glucosa y hemoglobina glicosilada y DPC para determinación de péptido C) y pasar los controles
- Colocar los reactivos en los equipos
- Colocar las copas de las muestras en los equipos
- Programar la determinación de los análisis en el software de los equipos
- El procedimiento de las determinaciones serán realizadas automáticamente en los equipos, proporcionando los resultados

## **2.3 DISEÑO ESPERIMENTAL**

El estudio se realizó con 31 pacientes diabéticos procedentes del Hospital Provincial General Docente Riobamba, durante el período comprendido entre junio a octubre 2011. La población en

estudio fueron los pacientes con diagnóstico de DM2, comprendidos entre varones y mujeres de 35 a 78 años de edad, que se administran antidiabéticos orales y/o insulina, cumpliendo un ayuno de 8 a 12 horas. A todos los a pacientes se les realizó una entrevista clínica que recogió los datos siguientes: edad, sexo, edad de inicio de la enfermedad, tratamiento recibido (antidiabéticos orales y/o insulina).

Posteriormente se obtuvieron muestras de sangre mediante punción venosa, en dos tubos, uno sin anticoagulante para la separación del suero para el análisis de glicemia y péptido C y el otro con anticoagulante EDTA K3 para el análisis de hemoglobina glicosilada.

Con la obtención de resultados de los análisis de glucosa y hemoglobina glicosilada, se establece el porcentaje de pacientes diabéticos tipo 2 que no llevan un control del tratamiento adecuado y el porcentaje de pacientes diabéticos tipo 2 que llevan un control del tratamiento adecuado, del mismo modo mediante los resultados de péptico C, se define el porcentaje de pacientes insulino dependientes y no insulino dependientes, además el porcentaje de pacientes que reciben tratamiento farmacológico correcto e incorrecto. Los pacientes insulino dependientes pese a recibir el tratamiento correcto, no han obtenido un buen control, es por ello que se le realiza un seguimiento terapéutico en cuanto a dieta, ejercicio y educación y luego de 3 meses son controlados mediante glucosa y hemoglobina glicosilada.

Entonces, obtenemos valores de glucosa y hemoglobina glicosilada de pacientes diabéticos insulino dependientes antes de realizar la intervención terapéutica y después de realizarla. Con estos valores se verifican diferencias.

## **2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El procedimiento estadístico que se realizó para determinar la utilidad del péptido C y hemoglobina glicosilada en el diagnóstico y control de terapia de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital



Provincial General Docente Riobamba es el test t-Student en Excel para dos poblaciones con muestras dependientes, para las determinaciones de hemoglobina glicosilada.

### CAPÍTULO 3

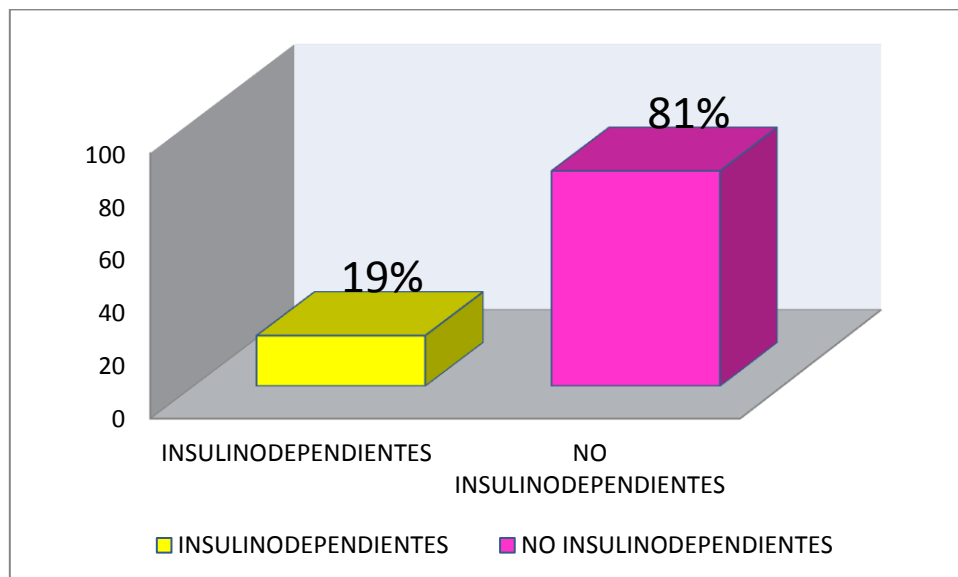
#### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los pacientes insulino dependientes son aquellos que presentan valores menores a 1,1 ng/dL en análisis de péptido C. Ver Cuadro N°8.

**Cuadro N°3** Porcentajes de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba, insulino dependientes y no insulino dependientes, según péptido C. Julio 2011.

PACIENTES DIABÉTICOS	NÚMERO	%
INSULINO DEPENDIENTES	6	19
NO INSULINO DEPENDIENTES	25	81
TOTAL	31	

**Gráfico N°1** Porcentajes de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba, insulino dependientes y no insulino dependientes, según péptido C. Julio 2011.



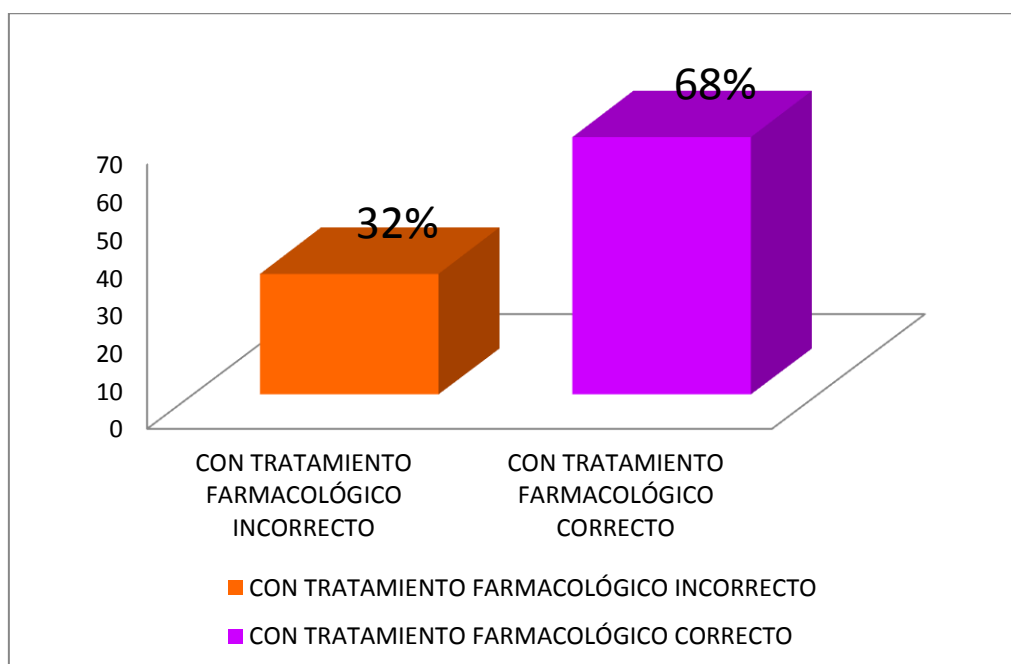
El 19% de los pacientes necesitan administrarse como tratamiento farmacológico insulina y el 81% no lo necesita sino más bien pueden continuar con ADO como tratamiento farmacológico.

Los pacientes que reciben tratamiento farmacológico incorrecto son aquellos que presentan valores mayores a 1,1 ng/dL en análisis de péptido C y reciben insulina. Ver Cuadro N°8.

**Cuadro N°4** Porcentajes de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba que reciben tratamiento farmacológico correcto e incorrecto. Julio 2011.

PACIENTES DIABÉTICOS	NÚMERO	%
CON TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO INCORRECTO	10	32
CON TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CORRECTO	21	68
TOTAL	31	

**Gráfico N°2** Porcentajes de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba que reciben tratamiento farmacológico correcto e incorrecto. Julio 2011.



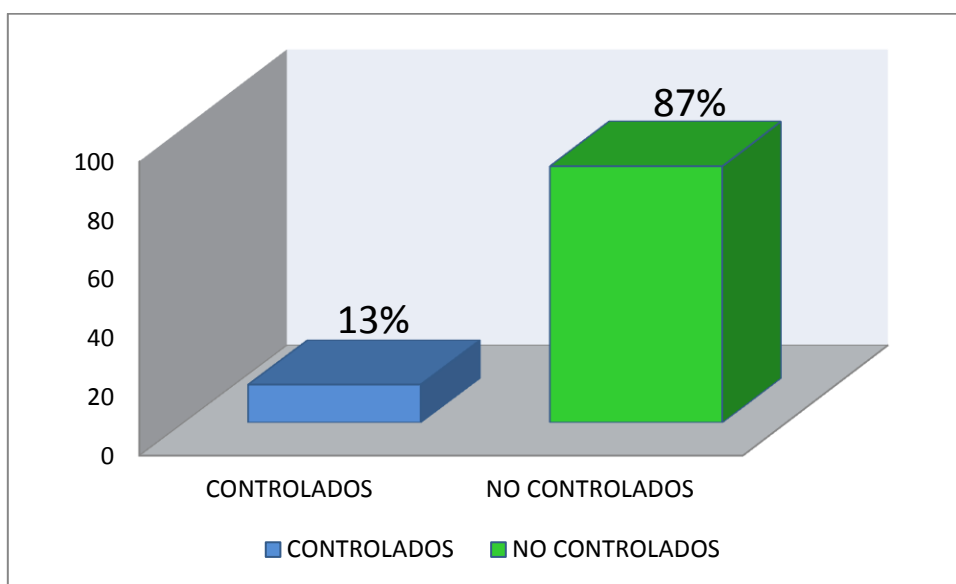
El 68% de pacientes con DM2, se encuentran recibiendo tratamiento farmacológico correcto y el 32% de los pacientes reciben tratamiento farmacológico incorrecto. Que reciben el tratamiento correcto consiste en que los pacientes insulín dependientes reciben insulina y los que requieren ADO reciban estos, mientras que los que reciben tratamiento farmacológico incorrecto se refiere a que pacientes que necesitan ser tratados con ADO reciben insulina o viceversa.

Los pacientes que controlados son aquellos que presentan valores hasta 6,5% en análisis de hemoglobina glicosilada. Ver Cuadro N°8.

**Cuadro N°5** Porcentajes de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba controlados y no controlados según hemoglobina glicosilada. Julio 2011.

PACIENTES DIABÉTICOS	NÚMERO	%
CONTROLADOS	4	13
NO CONTROLADOS	27	87
TOTAL	31	

**Gráfico N°3** Porcentajes de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba controlados y no controlados según hemoglobina glicosilada. Julio 2011.



El 13% de los pacientes están controlados, es decir su tratamiento está surtiendo efecto porque es llevado como se los ha indicado mientras que el 87% no están controlados debido que no están llevando el tratamiento de la manera adecuada o necesita modificación.

**Cuadro N°6** Comparación de valores de glucosa y hemoglobina glicosilada de muestras de sangre de pacientes diabéticos tipo 2 insulino dependientes del Hospital Provincial General Docente Riobamba, antes y después de la intervención terapéutica.

PACIENTE	GLUCOSA (mg/dL) *		HEMOGLOBINA GLICOSILADA (%) **	
	Antes	Después	Antes	Después
4	131	218	9,1	8,2
14	205	175	8,6	8,1
15	174	204	8,8	7,9
17	306	100	7,4	7
22	160	145	9,4	8,6
31	312	304	11,5	10,2

\*Valores de referencia: 70-110 mg/dL

\*\*Valores de referencia: 4,8-6,5-%

Después de la intervención terapéutica, los datos de glucosa disminuyen pero no en todos los casos, esto sucede porque los pacientes no cumplieron con su tratamiento correctamente en los últimos lapsos antes de realizar el análisis, en cambio en la determinación de hemoglobina glicosilada se observa que los valores disminuyen pero no hasta el punto de lograr el control deseado, posiblemente porque la dosificación del tratamiento farmacológico necesite modificación aunque la causa más probable sea una dieta equívoca. La medición de glucosa en sangre es momentánea, es por esto que se observan altibajos en los datos obtenidos mientras que la hemoglobina glicosilada lo hace en un promedio desde hace tres meses y es por esto que es un parámetro de control del diabético.

**Cuadro N°7** Prueba t para medias de dos muestras emparejadas, para hemoglobina glicosilada

	<b>ANTES</b>	<b>DESPUÉS</b>
Media	9,133333333	8,333333333
Varianza	1,814666667	1,118666667
Observaciones	6	6
Coeficiente de correlación de Pearson	0,992899612	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	6,076436203	
P(T<=t) una cola	0,000872166	
Valor crítico de t (una cola)	2,015048373	

El análisis estadístico t de student para hemoglobina glicosilada señala que hay diferencia significativa entre los datos de antes y después de realizar la intervención terapéutica, por lo que se puede indicar que la misma ha sido de gran utilidad para que los pacientes al poner en práctica obtengan un mejor control de su enfermedad.

## **CAPÍTULO 4**

### **4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **4.1 CONCLUSIONES**

- El 81% de los pacientes no son insulino dependientes y el 19% de los pacientes diabéticos tipo 2 requieren un tratamiento insulínico, que comparando con el dato bibliográfico correspondiente al 27% no se encuentra diferencia considerable. Grafico N°1
- El 68% de los pacientes diabéticos tipo 2 recibe tratamiento farmacológico correcto mientras que el 32% de los pacientes diabéticos reciben tratamiento farmacológico incorrecto porque no se aprovecha la determinación de péptido C para posterior prescripción del tratamiento. Gráfico N°2
- El 13% de los pacientes diabéticos tipo 2 se encuentran controlados en su tratamiento mientras que el 87% no lo está debido a que su tratamiento no está llevándose como se los ha indicado y necesita modificaciones. Gráfico N°3
- La determinación de glucosa en sangre permite la revisión momentánea de este parámetro a los pacientes diabéticos mientras que la hemoglobina glicosilada es un parámetro de control efectivo de estos pacientes. Cuadro N°7

- La intervención terapéutica realizada a los pacientes ha sido de gran utilidad porque mediante ello se ha logrado la disminución significativa de los valores de hemoglobina glicosilada pero no hasta lograr el control requerido porque posiblemente se necesite una variación en cuanto en la dosificación del tratamiento farmacológico aunque es importante destacar que transformar el estilo de alimentación en la población es trabajo complicado y mientras esto ocurra no lograremos un control adecuado de la diabetes en los pacientes.

Cuadro N°8

#### **4.2 RECOMENDACIONES**

- A los pacientes diabéticos del Hospital Provincial General Docente Riobamba se les realiza un control de glicemia cada mes, pero es importante efectuar con cierta frecuencia el análisis de hemoglobina glicosilada, de provecho para el médico, pues posibilita identificar la glucemia media que ha tenido el paciente en 120 días e iniciar, cambiar o modificar la conducta terapéutica según el resultado, cosa que no podría evidenciarse con glucemias en ayunas. Lo que se lograría con esto es que los pacientes mejoren su estado de salud y que lleven una mejor forma de vida.
- Cuando los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ya no respondan a un tratamiento con antidiabéticos orales se debe realizar la determinación de péptido C para conocer la producción insulínica del páncreas y si necesitan ser administrados insulina como tratamiento farmacológico. Con ello se evita que los pacientes reciban tratamiento farmacológico incorrecto. Entonces en el Hospital Provincial General Docente Riobamba se debe implementar este análisis.



- Aprovechando que el grupo de pacientes diabéticos del Hospital Provincial General Docente Riobamba constituyen un club, se debe implementar programas de educación a los pacientes, lo que implica proporcionar conocimientos, hábitos y motivaciones porque esto contribuye a un control efectivo de su enfermedad.
- Debe abandonarse los términos clásicos Diabetes mellitus Insulinodependiente y Diabetes no Insulinodependiente y en su lugar se debe utilizar únicamente los términos tipo 1 y tipo 2, ya que existen diabéticos tipo 2 que necesitan ser tratados con insulina para obtener un buen control.

## CAPÍTULO 5

### 5. BIBLIOGRAFÍA

#### 5.1 Bibliografía Libros

- (1) **AHUMADA, J.; SANTANA, María; SERRANO, José.** 2002. Farmacología práctica. Madrid. Díaz de Santos. p. 330
- (2) **AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.** 2003. Diabetes de la A a la Z. Nueva York. Paidós. pp. 173-175
- (3) **BALCELLS, Alfonso.** 2006. La clínica y el laboratorio: interpretación de análisis y pruebas funcionales, exploración de los síndromes, cuadro biológico de las enfermedades. 20a ed. Barcelona. Elsevier. p. 5.
- (4) **BAYNES, John; DOMINICZAK, Marek.** 2005. Bioquímica médica. 2da ed. Barcelona. Elsevier. p. 280
- (5) **BERG, Jeremy; STRYER, Lubert; TYMOCZKO, John.** 2008. Bioquímica. Barcelona. Reverte. p. 392
- (6) **CÓRDOVA, A.** 2003. Fisiología dinámica. Barcelona. Masson. p. 598
- (7) **CRUZ, Abel.** 2002. Diabetes y su cura natural. DF. Selector. pp. 10-13
- (8) **DELGADO, Antonio.** 2003. Introducción a la química terapéutica. 2da ed. Madrid. Ediciones Díaz de Santos. pp. 389-391
- (9) **Diagnostic Products Corporation.** 2005. C-peptide. USA. (Literatura adjunta a reactivo)
- (10) **FIGUEROLA, Daniel.** 2004. Alimentación y diabetes. Barcelona. Debolsillo. p. 17
- (11) **FUENTES, X.** 1998. Bioquímica clínica y patología molecular. 2da ed. Barcelona. Reverte. p. 654
- (12) **GAL, Beatriz.** 2007. Bases de la fisiología. 2da ed. Barcelona. Tebar. p. 441

- (13) **GONZÁLEZ, Alvaro.** 2010. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. Barcelona. Elsevier. p. 149
- (14) **GUERRERO, Fermín.** 2006. Vivir con diabetes. Buenos Aires. Imaginador. p. 11, 17, 33
- (15) **INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICAS Y CENSOS y ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE SALUD.** 2009. Indicadores Básicos de Salud Ecuador 2009. OPS. p. 3
- (16) **JIMENEZ, Luis; MONTERO, F.** 2004. Medicina de Urgencias y Emergencias. 3ra. ed. Barcelona. Elsevier. p. 414
- (17) **LATARJET, Michel; RUIZ Alfredo.** 2008. Anatomía Humana. 4ta. ed. Buenos Aires. Médica Panamericana. p. 1410
- (18) **LINSTROMBERG, Walter.** 1977. Curso breve de química orgánica. Barcelona. Reverte. p. 372
- (19) **MACARULLA, José.** 1994. Bioquímica humana. Barcelona. Reverte. p. 302
- (20) **MCGILVERY, Robert.** 1977. Conceptos bioquímicos. Barcelona. Reverte. p. 243
- (21) **MENDOZA, Nicandro.** 2008. Farmacología médica. DF. Médica Panamericana. p. 379,381
- (22) **MURRAY, Robert; GRANNER, Daryl; RODWELL, Victor.** 2007. Harper. Bioquímica ilustrada. 17a ed. DF. El Manual Moderno. pp. 121, 142, 143, 161, 162, 164, 177, 182, 183, 184
- (23) **PAGANA, Kathleen.** 2009. Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio. 8va. ed. Barcelona. Elsevier Mosby. p. 567-568
- (24) **PALLARDO, Luis Felipe.** 2010. Endocrinología clínica. 2da ed. Madrid. Ediciones Díaz de Santos. p. 364
- (25) **PERLEMUTER, Léon; BILWEIS, Christophe.** 1999. Anatomo-fisiología. Barcelona. Elsevier. p. 85, 86
- (26) **RIVERA, Erika.** 2001. Diabetes mellitus: programa completo para su tratamiento dietético. DF. pp. 2, 3, 10,13,18

- (27) **SANDERS, Stephen.** 2004. Lo esencial en sistema endocrino y aparato reproductor. 2da. ed. Barcelona. Elsevier. p. 58
- (28) **Siemens Healthcare Diagnostics.** 2008. Glucosa. USA. (Literatura adjunta a reactivo)
- (29) **Siemens Healthcare Diagnostics.** 2008. Kit de hemoglobina A1c. USA. (Literatura adjunta a reactivo)
- (30) **TEBAR, F.; ESCOBAR, F.** 2009. La diabetes mellitus en la práctica clínica. Barcelona. Médica Panamericana. p. 2
- (31) **THEWS, Gerhard.** 1983. Anatomía, fisiología y patofisiología del hombre. Barcelona. Reverté. p. 377

## 5.2 Bibliografía Internet

- (32) **ARÁNZAZU, Carmen.** 2011. Anatomía y Fisiología del Páncreas.  
<http://diabetesvida.blogspot.com/2010/01/anatomia-y-fisiologia-del-pancreas.html>  
20110526
- (33) **ARI, Eckman.** 2010. Péptido C.  
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003701.htm>  
20110526
- (34) **ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE DIABETES.** 2006. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.  
[http://revistaalad.com.ar/guias/GuiasALAD\\_DMTipo2\\_v3.pdf](http://revistaalad.com.ar/guias/GuiasALAD_DMTipo2_v3.pdf)  
20110805
- (35) **ASOCIACIÓN MEXICANA DE DIABETES.** 2010 ¿Qué es la Diabetes?.  
[http://www.amdiabetes.org/que\\_es\\_la\\_diabetes.php](http://www.amdiabetes.org/que_es_la_diabetes.php). 26/10/2011  
20110805
- (36) **BATISTA, Ricardo.** 1997. Diabetes mellitus. Manejo y consideraciones terapéuticas.  
[http://bvs.sld.cu/revistas/res/vol11\\_1\\_98/res02198.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/res/vol11_1_98/res02198.htm)  
20110526

- (37) **BRICEÑO, Jacqueline.** 2009. Hemoglobina glucosilada ¿Qué es y cuando hay que realizarla?.
- <http://www.estudiabetes.org/forum/topics/hemoglobina-glucosilada-que-es>
- 20110805
- (38) **CALLISAYA, Gloria.** 2006. Relación del valor de glicemia basal con el de la hemoglobina glicosilada.
- <http://bibliotecadigital.umsa.bo:8080/rddu/bitstream/123456789/497/1/TN936.pdf>
- 20110526
- (39) **DOWSHEN, Steven.** 2009. Análisis de sangre: Péptido C.
- [http://kidshealth.org/parent/en\\_espanol/medicos/test\\_cpeptide\\_esp.html#](http://kidshealth.org/parent/en_espanol/medicos/test_cpeptide_esp.html#)
- 20110526
- (40) **EL UNIVERSO.** 2008. Campaña masiva contra diabetes.
- <http://www.eluniverso.com/2008/11/11/0001/18/F6C97ABAAE504C7F817FDB77B8FED49B.html>. 2011/08/22
- 20110526
- (41) **ESCUELA ANDALUZA DE SALUD PÚBLICA.** 1999. Diabetes Mellitus tipo 2: tratamiento.
- <http://www.easp.es/web/documentos/MBTA/00001181documento.pdf>
- 20110526
- (42) **GONZÁLEZ, Marcelo.** 2011. ¿Qué es la hemoglobina glicosilada?.
- <http://www.guioteca.com/diabetes/%C2%BFque-es-la-hemoglobina-glicosilada/>
- 20110526
- (43) **HENRIKSEN, Jan; BECK-NIELSEN, Henning;** et all. 2010. Niveles de glucosa en la sangre.
- <http://www.netdoctor.es/XML/verArticuloMenu.jsp?XML=000437>
- 20110526

- (44) **HERMIDA, Leticia; REGUEIRO, María.** 2003. Información para pacientes sobre la Diabetes Mellitus.  
[http://www.fisterra.com/salud/1infoconse/diabetes\\_mellitus.asp](http://www.fisterra.com/salud/1infoconse/diabetes_mellitus.asp).  
20111022
- (45) **HOY.** 1991. Alto índice de diabetes.  
<http://www.hoy.com.ec/noticias-ecuador/alto-indice-de-diabetes-52018-52018.html>.  
20110822
- (46) **LOACH, Stan.** 2007. Papel de péptido C en el diagnóstico de DM1.  
<http://www.diabetes-safari.com/oldforo/messages/1802.html>  
20110921
- (47) **MARCANO, Rigoberto.** 2011. Hemoglobina glicosilada.  
<http://www.medicinapreventiva.com.ve/laboratorio/A1c.htm>  
20110807
- (48) **MENDOZA, Jacqueline.** 2009. Relación del perfil lipídico y glicemia en paciente diabéticos tipo 2 que asisten al laboratorio del seguro social universitario entre los meses de abril a noviembre del año 2005.  
<http://bibliotecadigital.umsa.bo:8080/rddu/bitstream/123456789/633/1/TN1029.pdf>  
20110914
- (49) **MURILLO, María; FERNÁNDEZ, Fernando; TUNEU, Laura.** 2011. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre diabetes.  
[http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA\\_DIABETES.pdf](http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_DIABETES.pdf)  
20110914
- (50) **OMS.** 2011. Diabetes.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>.  
20111022
- (51) **PÉREZ, Wilfrido.** 2011. Diabetes.  
<http://www.tuinternista.com/?p=196>.

20111025

- (52) PUERTA, Jorge.** 2010. La importancia de la hemoglobina glucosilada en el control metabólico del paciente diabético.

<http://escuelaparadiabeticos.com/index.php/20080926232/Tratamiento/La-Importancia-de-la-Hemoglobina-Glucosilada-en-el-Control-Metabolico-del-Paciente-Diabetico.html>

20110920

- (53) RUSSELL, Mayfield.** 2004. Insulinoterapia en la diabetes de tipo 2

<http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=32754>.

20111025

- (54) SANCHEZ, Williams.** 2010. Hemoglobina glicosilada.

<http://es.scribd.com/doc/8551475/HEMOGLOBINA-GLUCOSILADA>

20110526

- (55) SANTAMARIA, Claudia.** 2010. Medición del Péptido C.

<http://www.estudiabetes.org/profiles/blogs/medicion-del-peptido-c>.

20111025

## CAPÍTULO 6

### 6. ANEXOS

**Cuadro N°8** Valores de glucosa, hemoglobina glicosilada y péptido C, de muestras de sangre de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente Riobamba. Julio 2011

PACIENTE	TRATAMIENTO RECIBIDO	GLUCOSA (mg/dL)*	HEMOGLOBINA GLICOSILADA** (%)	PEPTIDO C (ng/mL)***
1	ADO	322	9,5	3,94
2	ADO + I	203	7,3	4,58
3	ADO + I	185	7,4	3,85
4	I	131	9,1	0,79
5	I	190	8,2	1,77
6	ADO + I	105	9,5	1,46
7	ADO	124	8,7	4,45
8	ADO + I	439	10,8	3,26
9	ADO + I	180	10,2	2,51
10	ADO	125	8,6	2,68
11	ADO	231	8,4	2,13
12	ADO	158	5,9	4,25
13	ADO	177	10,7	4,05
14	ADO + I	205	8,6	0,5
15	I	174	8,8	0,77
16	I	400	8	1,84
17	I	306	7,4	0,92
18	ADO + I	115	6,5	5,7
19	ADO	428	10	1,89
20	I	152	6,3	1,17
21	ADO + I	161	9	1,85
22	I	160	9,4	1,02
23	ADO	122	6,1	3,11
24	ADO	126	7,3	1,83
25	ADO	192	7,3	5,59
26	ADO	282	9,9	3,34
27	ADO	174	8	3,51
28	ADO	153	8,7	2,09
29	ADO	249	9,8	2,35
30	ADO	198	8,1	2,68



31	I	312	11,5	0,16
----	---	-----	------	------

\*Valores de referencia: 70-110 mg/dL

\*\*Valores de referencia: 4,8-6,5 %

\*\*\*Valores de referencia: 1,10-4,40 ng/dL

**Cuadro N°9** Valores de glucosa y hemoglobina glicosilada de muestras de sangre de pacientes diabéticos tipo 2 insulín dependientes del Hospital Provincial General Docente Riobamba. Octubre 2011

PACIENTE	GLUCOSA (mg/dL)*	HEMOGLOBINA GLICOSILADA (%)**
4	218	8,2
14	175	8,1
15	204	7,9
17	100	7,0
22	145	8,6
31	304	10,2

\*Valores de referencia: 70-110 mg/dL

\*\*Valores de referencia: 4,8-6,5 %

## 6.1 Técnica de Glucosa

**Cuadro N°10** Contenido de los pocillos del reactivo de glucosa

POCILLOS <sup>a</sup>	FORMA	INGREDIENTE	CONCENTRACION <sup>b</sup>	ORIGEN
1-6	Comprimido <sup>c</sup> (2/pocillo)	HK	2,2 U/mL	Levaduras
		G-6-PDH	0,35 U/mL	Levaduras
		ATP	0,78 mmol/L	
		NADP	1,27 mmol/L	
		Tampones		
		Activadores		

a. Los pocillos están numerados consecutivamente desde el extremo ancho del cartucho

b. Valor nominal en el momento de fabricación

c. El comprimido contiene excipientes

**Fuente: Siemens HealthcareDiagnostics. 2008. Glucosa. USA.**

**Precauciones**

Las cubetas usadas contienen fluidos corporales de origen humano; manipular con el cuidado apropiado para evitar el contacto con la piel o la ingestión

**Preparación del reactivo**

El instrumento realiza de manera automática la hidratación, la dilución y la mezcla.

**Conservación**

2-8°C

**Caducidad**

En el instrumento, los pocillos sellados o no hidratados son estables durante 30 días

**Estabilidad de pocillos abiertos**

5 días para los pocillos 1-6

**Recogida de muestras y manipulación**

Para recoger las muestras de suero, plasma, orina y líquido cefalorraquídeo que se desea analizar con este método se puede seguir los procedimientos normales. Evite el contacto prolongado del suero de los glóbulos rojos separados a menos que las muestras contengan fluoruro sódico. Antes de la centrifugación completa, debe producirse la formación completa del coágulo

El EDTA, la heparina de litio, el oxalato de potasio y el fluoruro sódico en las concentraciones que se encuentran en los tubos de recogida de sangre normalmente no interfieren con este método.

La glicólisis disminuye la glucosa sérica del 5 al 7% por hora aproximadamente en sangre coagulada sin centrifugar normal a temperatura ambiente. En suero estéril no hemolizado y separado, la concentración de glucosa se mantiene normalmente estable durante 8 h a 25 °C y hasta 72 h a 4 °C; mientras que en condiciones de almacenamiento más largo se observa estabilidad variable. Es posible inhibir la glicólisis y estabilizar la glucosa durante 3 días a temperatura ambiente mediante la adición de yodoacetato de sodio o fluoruro de sodio a la muestra

**Materiales suministrados**

Cartuchos de reactivos de Glucosa

**Materiales necesarios pero no suministrados**

Calibrador CHEM de GLU

Materiales de control de calidad

**Proceso de análisis**

El sistema realiza de forma automática el muestreo, la dispensación de reactivos, la mezcla, el proceso y la impresión de resultados

**Condiciones del análisis**

Volumen de muestra	3 µL
Volumen de reactivo 1	56 µL
Volumen de diluyente	321 µL
Temperatura	37°C
Longitud de onda	340 y 383 nm

Tipo de medición      Biocromática de punto final

### **Calibración**

Intervalo de ensayo	0-500 mg/dL (0-27,8 mmol/L)
Material de calibración	Calibrador CHEM I
Esquema de calibración	3 niveles, n=3
Unidades	mg/dL (mmol/L) $\text{mg/dL} \times 0,0555 = (\text{mmol/L})$
Niveles habituales de calibración	Cada 3 meses para cualquier lote
Se requiere una nueva calibración	Para lote nuevo de cartuchos de reactivos Después de la realización de importantes tareas de mantenimiento o servicio, si los resultados de control de calidad así lo indican
Coeficientes asignados	C <sub>0</sub> 0,000 C <sub>1</sub> 0,880

### **Control de calidad**

Al menos una vez por día de uso, analice dos niveles de un material de control de calidad (CC) con concentraciones conocida de glucosa. Siga los procedimientos internos de CC de su laboratorio si los resultados obtenidos no se encuentran dentro de los límites aceptables.

### **Resultados**

El instrumento calcula e imprime automáticamente la concentración de glucosa en mg/dL (mmol/L).

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

### **Rango de medición analítico**

0-500 mg/dL (0-27,8 mmol/L)

Se trata del rango de valores de analito que puede medirse directamente de la muestra sin requerir dilución ni tratamiento previo que no sea parte del proceso analítico habitual y que sea equivalente al intervalo del ensayo. Las muestras de los resultados que superen los 500mg/dL 27,8 (mmol/L) deben repetirse con dilución

### **Sustancias que causan interferencias**

La concentración de yoduro de pralidoxima (PAM) de 128 µg/mL (4,85 mmol/L) aumenta el resultado de GLU de 78 mg/dL (4,3 mmol/L) en un 11%

La concentración de yoduro de pralidoxima (PAM) de 512 µg/mL (19,39 mmol/L) aumenta el resultado de GLU de 204 mg/dL (11,5 mmol/L) en un 17%

La hemoglobina (hemolisado) en 500 mg/dL (0,31 mmol/L) disminuye un resultado de GLU de 39 mg/dL (2,2 mmol/L) en un 15%

La bilirrubina no conjugada en 20 mg/dL (342 mmol/L) disminuye un resultado de GLU a 40 mg/dL (2,2 mmol/L) en un 13%

La lipemia (Intralipid) a 200 mg/dL (2,29 mmol/L) aumenta un resultado de GLU de 38 mg/dL (2,1 mmol/L) en un 13%

Intralipid es una marca registrada de FreseniusKabi AG, BadHomburg, Alemania

**Cuadro N°11** Sustancias que no causan interferencias en la determinación de glucosa

SUSTANCIA*	CONCENTRACIÓN DE LA MUESTRA	UNIDADES (SI)
Acetaminofeno	200 µg/mL	1,3 mmol/L
Ampicilina	20 µg/mL	57 µmol/L
Ácido ascórbico	25 mg/dL	1419 µmol/L
Creatinina	12,5 mg/dL	1105 µmol/L
Dextrano-40	2,5 g/dL	25 g/L
Dextrano-75	1,5 g/dL	15 g/L
Diazepam	20 µg/mL	70 µmol/L
Digoxina	20 ng/dL	25,6 nmol/L
Etanol	800 mg/dL	174 mmol/L
Gentamicina	16 µg/mL	29,4 µmol/L
Maltosa	500 mg/dL	13,9 mmol/L
Nortriptilina	1000 ng/mL	3797 nmol/L
Fenazopiridina	20 mg/dL	800 µmol/L
Fenobarbital	80 µg/mL	344 µmol/L
Fenitoína	30 µg/mL	119 µmol/L
Salicilato	100 mg/dL	7,24 mmol/L
Yodoacetato sódico	350 mg/dL	16,8 mmol/L
Teofilina	100 µg/mL	555 µmol/L
Ácido úrico	25 mg/dL	1487 µmol/L

Las sustancias no tienen ningún efecto medible sobre los resultados de GLU de 86 mg/dL (4,78 mmol/L), en las concentraciones indicadas

**Fuente:** Siemens HealthcareDiagnostics. 2008. Glucosa. USA.

#### Valores esperados

Suero: 70 -110 mg/dL (3,9-6,1 mmol/L)

LCR: 40 -75 mg/dL (2,3-4,1 mmol/L)

Orina, aleatoria: <30 mg/dL (1,7 mmol/L)

Orina: <0,5 g/24 h (<2,8 mmol/24h)

Esta población de referencia estaba formada por

108 hombres, edades 20-65

109 mujeres, edades 20-65

El intervalo de referencia se calculó de forma no paramétrica y representa el 95% de la población  
Cada laboratorio debe establecer su propio intervalo de referencia para el método de glucosa procesado

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda las siguientes pautas para el diagnóstico de diabetes:

- Síntomas de diabetes y glucosa aleatoria >200 mg/dL (11,1 mmol/L)
- Glucosa en ayunas >126 mg/dL (7,0 mmol/L)

La ADA considera la glucosa en ayunas alterada, una glucosa en ayunas entre 100 y 125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L), como una categoría de riesgo para diabetes futura y enfermedades

cardiovasculares. La glucosa en ayunas en plasma normal se define como un valor <100 mg/dL (<5,6mmol/L)

#### Sensibilidad analítica

1 mg/dL

La sensibilidad analítica representa la concentración más baja de glucosa que se puede distinguir de cero. Esta sensibilidad se define como el valor medio (n=20) más dos desviaciones estándar del agua de grado reactivo (0 mg/dL) (0mmol/L). (28)

## 6.2 Técnica de Hemoglobina glicosilada

**Cuadro N°12** Contenido de los pocillos del reactivo de hemoglobina glicosilada

POCILLOS <sup>a</sup>	FORMA	INGREDIENTE	CONCENTRACION	ORIGEN
1,2	Líquida	Anticuerpo	≥ 0,5 mg/mL	Carnero, policlonal de suero ovino
		Tampón MES <sup>b</sup>	0,025 M	Levaduras
		Tampón TRIS <sup>c</sup>	0,015 M	
		Estabilizantes		
3	Líquida	Reactivo polihapteno		
		Tampón MES <sup>b</sup>		
		Tampón TRIS <sup>c</sup> , pH 6,2		
		Estabilizantes		
4	Vacíos			
5,6	Líquida	TTAB <sup>d</sup> (reactivo hemolisante)	< 1%	

- Los pocillos están numerados consecutivamente desde el extremo ancho del cartucho
- MES=ácido sulfónico 2-morfolinoetano
- TRIS=tris(hidroximetil)-aminometano
- Bromuro de tetradeciltrimetilamonio

**Fuente:** Siemens HealthcareDiagnostics. 2008. Kit de hemoglobina A1c. USA.

**Cuadro N°13** Calibradores de HbA1c

CALIBRADOR/NIVEL	FORMA	INGREDIENTE	CONCENTRACION	ORIGEN
HbA1c	Liofilizada	Hemolisado	Valores específicos del lote	Sangre humana y ovina
2,3,4,5	TTAB <sup>d</sup>			
	Estabilizantes			

**Fuente:** Siemens HealthcareDiagnostics. 2008. Kit de hemoglobina A1c. USA.

### **Precauciones**

Las cubetas usadas contienen fluidos corporales de origen humano; manipular con el cuidado apropiado para evitar el contacto con la piel o la ingestión

Todas las unidades de donantes utilizadas para preparar este producto fueron analizadas, conforme a métodos aprobados por la FDA, para detectar la presencia de anticuerpos al Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH-1) y Tipo 2 (VIH-2), antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg) y los anticuerpos al virus de la Hepatitis C (HCV) y se obtuvo un resultado negativo/no reactivo. Dado que ningún análisis puede ofrecer la seguridad total de la ausencia de estos u otros agentes infecciosos, el presente material debe ser manipulado según las buenas prácticas de laboratorio con el fin de evitar la ingestión y el contacto con la piel

No intercambie reactivos con diferentes números de lote

### **Preparación del reactivo**

Todos los reactivos son líquidos y están listos para su uso

### **Conservación**

2-8 °C para kits sin abrir

### **Caducidad**

Todos los componentes del kit son estables hasta la fecha de caducidad si se conservan sin abrir a 2-8 °C. En el instrumento, los pocillos sellados del cartucho son estables durante 30 días

### **Estabilidad de los pocillos abiertos**

5 días para los pocillos 1, 2, 5,6

10 días para los pocillos 3

### **Estabilidad del calibrador HbA1c**

Los calibradores reconstituidos (cerrados) son estables durante 8 h a 25 °C, 48 h a 2-8 °C y 3 meses a -20 °C

### **Recogida de muestras y manipulación**

Se puede utilizar en este análisis sangre completa tratado con EDTA, heparina de sodio, heparina de litio, citrato de sodio o fluoruro de sodio. Las muestras deben recogerse mediante los procedimientos normales.

- Las muestras para el método HbA1c solo puede analizarse desde una copa de muestra
- No se debe analizar las muestras directamente desde los tubos de recogida principales
- Las muestras deben mezclarse suavemente mediante inversión o en un agitador antes de pipetearlas en la copa de la muestra.
- Antes de pipetear las muestras de sangre completa en la copa de muestra, invierta suavemente el tubo diez veces para obtener una distribución uniforme de los eritrocitos. Evite que se forme espuma
- No se debe utilizar muestras coaguladas
- Pipetee 300-500 µL de la muestra de sangre completa en la copa de muestra
- Se puede utilizar un máximo de dos determinaciones de una única copa de muestra
- La muestra puede permanecer en una copa de muestra en el instrumento durante un máximo de 1 h.

### Estabilidad de las muestras

3 días a 15-25 °C

7 días a 2-8 °C

6 meses a -20 °C (congelar una única vez)

### Materiales suministrados

Kit HbA1c

Calibrador de hemoglobina A1c

### Materiales necesarios pero no suministrados

El nivel 1 de calibrador para HbA1c no se incluye en el kit de HbA1c. Para el nivel 1, pipetee directamente 300-500 µL de solución salina estéril isotónica normal de grado hospitalario o laboratorio (0,85 o 0,90% de cloruro de sodio) en una copa de muestra vacía. La concentración del nivel 1 es 0,00 g/dL

Materiales de control de calidad

### Proceso del análisis

Procedimiento de reconstitución del calibrador de HbA1c

- Retire los viales del refrigerador
- Retire cuidadosamente el tapón para evitar la pérdida de material liofilizado
- Añada volumétricamente 2,00 ± 0,01 mL de agua de grado reactivo. El agua debe estar equilibrada a temperatura ambiente (22-28 °C)
- Vuelva a colocar el tapón y deje reposar durante 5 min. No invierta los viales esta vez.
- Haga girar suavemente los viales durante 30 segundos y a continuación inviértalos suavemente 10 veces
- Deje reposar los viles en posición vertical durante 30 min y a continuación inviértalos suavemente 10 veces
- Si desea volver a utilizar los calibradores en otro momento, deberá congelarlos inmediatamente después de la reconstitución a -20 °C en el vial original. Puede congelar y descongelar los calibradores un máximo de 4 veces
- Descongele los calibradores congelados durante 60 min a 25 °C. Agite los viales suavemente durante 30 segundos y a continuación inviértalos suavemente 10 veces antes de usarlos después de que hayan sido congelados y descongelados

El sistema Dimension realiza de manera automática el muestreo, la dispensación de reactivos, la mezcla, el procesamiento y la impresión de resultados.

### Condiciones de análisis

	Cubeta 1	Cubeta 2
Volumen de muestra	3 µL (de la copa de la muestra)	19 µL (de la cubeta 1)
Volumen de reactivo hemolizante	300 µL	0 µL
Volumen de anticuerpo/tampón	0 µL	320 µL
Volumen de polihapteno	0 µL	52 µL
Volumen de diluyente	147 µL	69 µL
Temperatura		37 °C
Longitud de onda de análisis	340 y 700 nm para la HbA1c 405 y 700 nm para la hemoglobina	
Tipo de medición	Colorimétrica para la hemoglobina Turbidimetría para la HbA1c	

### Calibración

Intervalo de ensayo de Hb	1,0-30 g/dL de Hb
Intervalo de ensayo de HbA1c	0,2-2,9 g/dL de HbA1c
Material de calibración	Calibradores secundarios como calibradores de Hb y HbA1c
Esquema de calibración	2 niveles, n=2 para Hb 5 niveles, n=2 para HbA1c
Niveles habituales de calibración	Cada 30 días para cualquier lote
Se requiere una nueva calibración	Para cada lote de cartuchos de reactivos Después de la realización de importantes tareas de mantenimiento o servicio, o si los resultados de control de calidad así lo indican Tal como se indica en los procedimientos de control de calidad del laboratorio
Coeficientes asignados	C <sub>0</sub> 294,0 C <sub>1</sub> -399,0 C <sub>2</sub> -1,0 C <sub>3</sub> 2,17 C <sub>4</sub> 0,5
Las copas de calibración deben llenarse con 300-500 µL de calibrador	

#### Control de calidad

Al menos una vez por día de uso, analice dos niveles de un material de control de calidad (CC) con concentraciones conocida de %HbA1c. Siga los procedimientos internos de CC de su laboratorio si los resultados obtenidos no se encuentran dentro de los límites aceptables.

#### Resultados

El sistema calcula automáticamente el %HbA1c de la siguiente manera

$$\%HbA1c = \frac{\frac{g}{dL} \text{ de } \%HbA1c}{\frac{g}{dL} \text{ de Hb}} * 100$$

A continuación, el sistema de química clínica calcula un resultado estandarizado de %HbA1c basado en el cálculo que se indica a continuación. Este cálculo proporciona un valor de %HbA1c que se estandariza según el resultado del estudio DCCT

$$\%HbA1c \text{ estandarizado} = (0,00251 * (\%HbA1c)^2) + (0,71786 * \%HbA1c + 2,34433)$$

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones

#### Rango de medición analítico (AMR)

1,0-30 g/dL de Hb  
0,2-2,9 g/dL de %HbA1c

Se trata del rango de valores del analito que puede medirse directamente a partir de la muestra sin requerir dilución ni tratamiento previo que no sea parte del proceso analítico habitual y que es equivalente al intervalo del ensayo.

Las muestras con resultados que superen los 30 g/dL de HB o 2,9 g/dL de %HbA1c deben repetirse con dilución. Estas muestras se deben diluir con solución salina normal (0,85 o 0,9% de NaCl) antes de repetir el análisis



### Sustancias que causan interferencia

El reactivo de anticuerpo utilizado en el método HbA1c medirá todas las variantes de la hemoglobina glicosilada que estén glicadas en el N-terminal de la cadena beta y que tengan epítomos idénticos a los de la HbA1c (secuencia de aminoácidos: VAL-HIS-LEU-THR). Algunas hemoglobinopatías pueden producir resultados incorrectos con este análisis. La Hb F (menoglobina fetal) consta de dos cadenas alfa y dos gamma que no son reconocidas por el anticuerpo anti-HbA1c. Los individuos con niveles elevados de Hb F, que normalmente se encuentran en niños y en algunas mujeres embarazadas, no obtendrán niveles precisos de HbA1c con este análisis

Hay otras sustancias que aparte de los azúcares que pueden formar agregados con la hemoglobina e interferir potencialmente con el análisis produciendo resultados erróneos. Entre los ejemplos, se incluye los individuos adictos al opio, saturnismo y alcoholismo

### Valores esperados

4,8-6,0% de HbA1c

El intervalo de referencia se calculó de forma no paramétrica y represente el 95% central de la población analizada. El intervalo de referencia se confirmó con 69muestras de pacientes, los valores del analito en los individuos sanos pueden variar en función de las poblaciones de referencia. Cada laboratorio debe comprobar la validez del intervalo de referencia y establecer, si es necesario, su propio intervalo de referencia.

Los niveles elevados de HbA1c sugieren que es necesario tratar la glucemia de una manera más agresiva. La Asociación Americana de Diabetes recomienda que un objetivo principal del tratamiento debe ser la HbA1c <7% y que los médicos vuelvan a evaluar el régimen del tratamiento en pacientes cuyos valores de HbA1c sean sistemáticamente >8%

### Cuadro N°14 Sustancias que no causan interferencia en la determinación de HbA1c

SUSTANCIA*	CONCENTRACION DE LA MUESTRA	UNIDADES (SI)
Acetaminofeno	2,0 mg/dL	1323 µmol/L
Albúmina	6,8 mg/dL	68 mg/L
Amicacina	15 mg/dL	256 µmol/L
Ácido ascórbico	3 mg/dL	170,3 µmol/L
Bilirrubina (conjugada)	60 mg/dL	1026 µmol/L
Cafeína	10 mg/dL	515 µmol/L
Carbamazepina	12 mg/dL	508 µmol/L
Cloranfenicol	25 mg/dL	774 µmol/L
Clordiazepóxido	2 mg/dL	67 µmol/L
Clorpromazina	5 mg/dL	157 µmol/L
Colesterol	500 mg/dL	12,95 mmol/L
Cimetidina	10 mg/dL	397 µmol/L
Creatinina	30 mg/dL	2652 µmol/L
Dextrano 75	2500 mg/dL	333 µmol/L
Diazepam	2 mg/dL	70 µmol/L
Digoxina	5 ng/dL	6,4 nmol/L
Eritromicina	20 mg/dL	272 µmol/L
Etanol	350 mg/dL	76 mmol/L
Etosuximida	30 mg/dL	2125 µmol/L
Furosemida	2 mg/dL	60 µmol/L

Gentamicina	12 mg/dL	251 µmol/L
Ibuprofeno	40 mg/dL	1942 µmol/L
Inmunoglobulina G	6,6 g/dL	66 g/L
Lidocaína	6 mg/dL	256 µmol/L
Lipemia	3000 mg/dL	33,9 mmol/L
Litio	4 mg/dL	5,8 mmol/L
Heparina de litio	8000 U/L	8000 U/L
Nicotina	2 mg/dL	123 µmol/L
Penicilina G	25 U/mL	25000 U/L
Pentobarbital	10 mg/dL	442 µmol/L
Fenobarbital	15 mg/dL	646 µmol/L
Fenitoína	10 mg/dL	395 µmol/L
Primidona	10 mg/dL	458 µmol/L
Propoxifeno	0,4 mg/dL	12 µmol/L
Proteína	3,8 g/dL	38 g/L
Proteína	11,3 g/dL	113 g/L
Factor reumatoide	758 IU/L	758 IU/L
Ácido salicílico	50 mg/dL	3,6 mmol/L
Teofilina	25 mg/dL	1388 µmol/L
Urea	500 mg/dL	83,3 mmol/L
Ácido úrico	20 mg/dL	1,2 mmol/L
Ácido valproico	50 mg/dL	3467 µmol/L

\*Las sustancias no tienen ningún efecto significativo (inferior al 10%) cuando se añaden a aproximadamente 6% de HbA1c en las concentraciones indicadas

**Fuente:** Siemens HealthcareDiagnostics. 2008. Kit de hemoglobina A1c. USA.

#### **Sensibilidad analítica**

0,2 g/dL para HbA1c y 0,3 para Hb

La sensibilidad analítica representa la mayor concentración de HbA1c y Hb respectivamente que se pueden distinguir de cero. Esta sensibilidad se define con la concentración de dos desviaciones estándar por encima de una muestra sin Hb ni HbA1c, como el calibrador de HbA1c 0,00 g/dL (solución salina normal) (n=20). (29)

### **6.3 Técnica de Péptido C**

#### **Recogida de la muestra**

Suero y plasma heparinizado

El paciente debe estar en ayunas

Recoger la sangre por venopunción, evitando la hemólisis, en tubos sin anticoagulante o con heparina, anotando la hora de recogida y proceder a la separación del suero de las células.

Se recomienda el uso de una ultracentrífuga para aclarar las muestras lipémicas. Las muestras hemolizadas podrían indicar una mala manipulación de la muestra, en este caso los resultados deben interpretarse con precaución.

No se recomienda el uso de plasma con EDTA ni de plasma con fluoruro sódico en este ensayo

La centrifugación de las muestras de suero antes de que se forme el coagulo puede ocasionar la presencia de fibrina. Para evitar resultados erróneos debidos a la presencia de fibrina asegúrese que se ha formado el coagulo completamente antes de centrifugar las muestras.

Algunas muestras, particularmente aquellas de pacientes sometidos a terapia, pueden requerir mayor tiempo de coagulación

Los tubos para recoger sangre de distintos fabricantes pueden producir valores diferentes, dependiendo del material del tubo y de los aditivos, incluyendo barreras de gel o barreras físicas, activadores de la coagulación y/o anticoagulantes.

### **Conservación**

Utilizar en las 2-3 h tras la recogida de muestra o mantener congeladas a -20°C durante una semana

### **Volumen de muestra**

75 µL de la muestra (suero, plasma u orina)

### **Precauciones**

Reactivos: Mantener a 2-8°C. Siga las precauciones universales y manipule todos los componentes como si fueran capaces de transmitir agentes infecciosos. Los derivados de sangre humana han sido analizadas y son negativos para sífilis; para anticuerpos frente al VIH 1 y 2; para el antígeno de superficie de hepatitis B y para los anticuerpos de hepatitis C

Se ha usado azida sódica, en concentraciones menores de 0,1 g/dL como conservante. Para su eliminación lavar con grandes cantidades de agua para evitar la constitución de residuos de azidas metálicas, potentemente explosivas, en cañerías de cobre y plomo

Sustrato luminiscente: Evite la contaminación y exposición a la luz directa al sol

Agua: Use agua destilada o desionizada

### **Materiales suministrados**

- Cartuchos de bolas de péptido C, recubiertas con anticuerpo monoclonales murinos anti-péptido C. Estable a 2-8 °C
- Vial de reactivo de péptido C, con fosfatasa alcalina (intestino de ternera) conjugada con monoclonal murinos anti-péptido C en solución tampón. Estable a 2-8 °C
- Ajustadores de péptido C, viales de péptido C liofilizado con albúmina humana tamponada, con conservante. Reconstituir cada vial añadiendo 4,0 mL de agua destilada. Dejar reposar 30 min. Mezcle por agitación o inversión suave hasta que se haya disuelto completamente el material liofilizado. Después de la reconstitución, alicuotar y congelar. Estable a -20 °C durante 6 meses

### **Valores esperados**

Suero y Plasma heparinizado:

Las muestras del suero fueron recogidas a partir de 71 voluntarios en ayunas, y analizadas por el procedimiento de IMMULITE 2000 Péptido-C, con una mediana de 2,1 ng/mL (0,7 nmol/L; 695 pmol/L) y un rango de referencia 95% no paramétrico central de:

1,1 – 5,0 ng/ml  
(0,4 – 1,7 nmol/l; 364 – 1 655 pmol/l)

Orina: Media  $\pm$  SD de  $79 \pm 56$   $\mu\text{g/día}$ , con un intervalo de 2 a 260  $\mu\text{g/día}$ , representando un rango central 95% de las observaciones.

Estos límites han de considerarse sólo como una guía. Cada laboratorio deberá establecer sus propios intervalos de referencia.

Sustancias que no producen interferencia

Bilirrubina: La presencia de bilirrubina, en concentraciones hasta 200 mg/l, no tienen ningún efecto sobre los resultados en términos de precisión.

Hemolisis: La presencia de hemoglobina, en concentraciones hasta 381 mg/dl, no tienen ningún efecto sobre los resultados en términos de precisión.

Lipemia: La presencia de lipemia, en concentraciones hasta 3 000 mg/dl, no tienen ningún efecto sobre los resultados

#### **Intervalo de calibración**

0,5 – 7 ng/ml (0,17 – 2,3 nmol/l; 166 – 2 317 pmol/l),

#### **Sensibilidad**

0,3 ng/ml (0,10 nmol/l; 99 pmol/l). (9)

## **6.4 Fotografías**

**Fotografía N°1** Pacientes Diabéticos del Hospital Provincial General Docente Riobamba



**Fotografía N°2** Pacientes Diabéticos del Hospital Provincial General Docente Riobamba en gimnasia



**Fotografía N°3** Obtención de muestras de sangre



**Fotografía N°4** Analizador por espectrofotometría (SIEMENS, DimensionRxL)



**Fotografía N°5** Analizador por Inmunoquimioluminiscencia (DCP, IMMULITE 2000)



**Fotografía N°6 Centrifuga**



**Fotografía N°7 Centrifugación de muestras de sangre**

